

明 細 書

水溶解性が改善された医薬組成物

5 技術分野

本発明は、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク退縮物質の溶解性が改善された固体分散体およびその製造法に関する。

背景技術

- 10 難溶性の化合物を親水性重合体マトリックス内に均質な溶液または熔融物を形成し、続いて、溶剤を冷却するかまたは取り除くことによって混合物を凝固させることで製造される固体分散体は、溶解性や吸収性を改善し薬剤の生物利用性を高めるとは公知である。例えばグリゼオフルビンを親水性重合体のポリエチレングリコールに分散させて固体分散体とし、その溶解性などを改善している（ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス（J. Pharm. Sci.）, 60（9）, 1281-1302（1971））。さらに、スルファチアゾールとポリビニルピロリドンの固体分散体（ジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス（J. Pharm. Sci.）, 58（5）, 538-549（1969））、フィソキサゾールやスルファメチゾールとポリ
- 15
- 20 ビニルピロリドンの固体分散体（ケミカル・ファーマシューティカル・ブレットン（Chem. Pharm. Bull.）, 27（5）, 1223-1230（1979））などが知られている。

- また、特開平7-10844号公報、特開平6-263736号公報、特開平7-149722号公報、特開平6-340647号公報には、ACAT阻害活性を有する化合物が記載されているが、該化合物を含有する固体分散体について
- 25
- は開示されていない。

発明の概要

本発明は、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク退縮物質の溶解

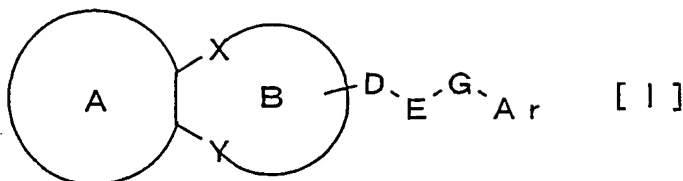
性が改善された新規な固体分散体を提供することを課題とする。

本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、水難溶性
ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質に親水性重合体を共存させる
5 ことにより、予想外にも該リピド・リッチ・プラーク退縮物質の溶解性を著しく
改善できることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに研究を
行った結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

- 10 (1) 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質を含有してな
る、該リピド・リッチ・プラーク退縮物質の水溶解性が改善された医薬組成物、
- (2) 固体分散体である上記 (1) 項記載の組成物、
- (3) 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質および親水性
重合体を含有する上記 (1) 項または (2) 項記載の組成物、
- 15 (4) リピド・リッチ・プラーク退縮物質が非晶形である上記 (1) 項または
(2) 項記載の組成物、
- (5) 親水性重合体がセルロース誘導体、ポリアルケニルピロリドン、ポリアル
キレングリコールまたはメタアクリル酸コポリマーである上記 (3) 項記載の組
成物、
- 20 (6) 親水性重合体が腸溶性重合体である上記 (3) 項記載の組成物、
- (7) 親水性重合体がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートである上
記 (3) 項記載の組成物、
- (8) 親水性重合体がメタアクリル酸とアクリル酸エチルの共重合体またはメタ
アクリル酸とメタアクリル酸メチルの共重合体である上記 (3) 項記載の組成物。
- 25 (9) さらに乳糖を含む上記 (1) 項記載の組成物、
- (10) 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質が、25℃
で水に対する溶解度が10mg/mL未満のリピド・リッチ・プラーク退縮物質
である上記 (1) 項記載の組成物、
- (11) 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質が、式

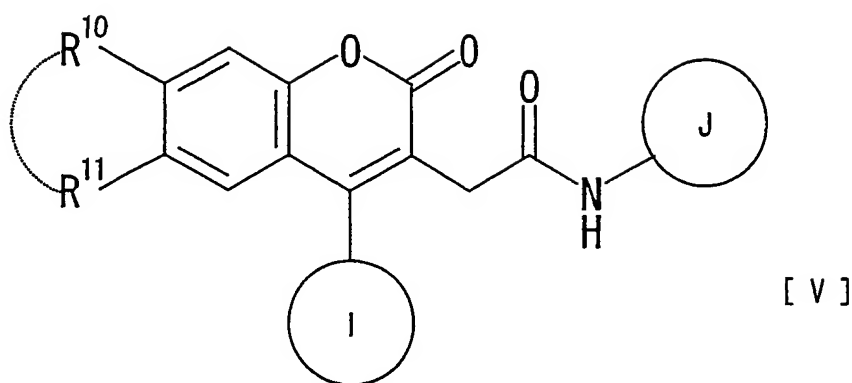
[I]



[式中、A環は置換基を有していてもよい環式炭化水素または置換基を有していてもよい複素環を；B環は5員または6員の同素または複素環を；XおよびYは、それぞれ—NR¹—（R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヒドロキシル基または置換基を有していてもよいアミノ基を示す）、—O—、—S—、—CO—、—CS—、—C（R²）R^{2a}—（R²およびR^{2a}はそれぞれ水素原子、ヒドロキシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）、—N=または=CR³—（R³は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヒドロキシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよいメルカプト基を示す）を；Dはオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン基、—NH—または—CH₂NH—を；Eは—NR⁴—（R⁴は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す、）、—O—、—S（O）_n—（nは0、1または2を示す）または—CONR⁵—（R⁵は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を；Gは結合手またはC₁₋₃アルキレン基を；Arは置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、DはB環の構成原子と一緒に becoming オキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5員ないし7員環を形成してもよく、R⁴はB環の構成原子と一緒に becoming オキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5員ないし7員環を形成してもよく、B環は—D—E—G—Ar以外にさらに置換基を有していてもよい。] で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグである上記（1）項記載の組成物、

（12）水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク退縮物質が、式

[V]



〔式中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基または置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基で置換されていてもよいヒドロキシル基を、または一緒になって隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環状炭化水素またはオキシ化されていてもよいジヒドロフラン環を形成していてもよく、I 環は置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよいピリジン環を、J 環は置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグである上記 (1) 項記載の組成物、

(13) 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク収縮物質が (i) 2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(2-メチルフェニル)-2H-クロメン-3-イル]-N-(2,6-ジメトキシフェニル)アセトアミド、(ii) N-(2,6-ジメトキシフェニル)-N'-[3-(2-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-インデノ[5,6-b]フラン-2-イル]尿素、(iii) N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-2-(2-オキソ-4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル)アセトアミド、(iv) 2-{7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-2H-クロメン-3-イル}-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、(v) 2-[7-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、(vi) 2-[7-クロロ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、(vii) 2-(7-クロロ-6-フルオロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イ

ル)-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、(viii)
(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-[2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミ
ノ]-2-オキシエチル]-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-ブ
ロペン酸メチル、(ix) 2-[4-(3-クロロフェニル)-6, 7-ジメチル-2-オキシ-2H-
クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ 2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミ
ド、(x) 2-[6-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-
3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、(xi)
(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ア
ミノ]-2-オキシエチル]-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-
プロペン酸エチル、(xii) (2E)-3-[3-[7-クロロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフ
ルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-6-メチル-2-オキシ-2H-クロ
メン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸もしくはその塩またはそのプロドラッグで
ある上記 (1) 項記載の組成物、

(14) 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質と親水性重
合体との重量比が1 : 1 ~ 1 : 20である上記 (3) 項記載の組成物、

(15) 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質と親水性重
合体との重量比が1 : 3 ~ 1 : 5である上記 (3) 項記載の組成物、

(16) リピド・リッチ・プラーク退縮剤である上記 (1) 項記載の組成物、

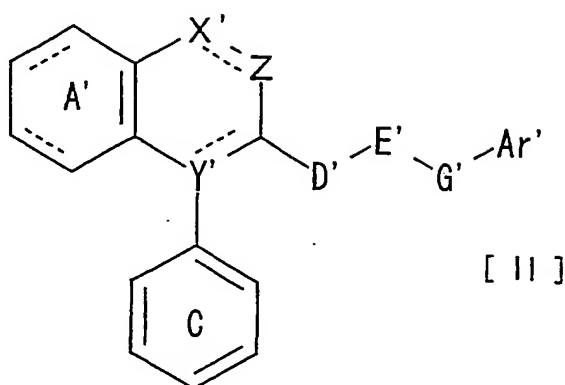
(17) 急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、不安定狭心症または末梢動脈閉塞症
の予防・治療剤である上記 (1) 項記載の組成物、

(18) 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質および親水
性重合体を含む有機溶媒の懸濁液または溶液から有機溶媒を除去することを特徴
とする水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質および親水性
重合体を含む固体分散体の製造法、および

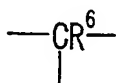
(19) 上記 (2) 項記載の固体分散体を含むしてなる医薬製剤を提供する。

さらに、本発明は、

(20) 化合物 [I] が、式 [I I]



〔式中、A' 環は置換基を有していてもよい6員環式炭化水素を；C環は置換基を有していてもよいベンゼン環を；X' およびZはいずれか一方が-NR^{1'}-（R^{1'} は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアミノ基を示す）、-O-または-S-を、他方が-CO-、-CS-または-C(R^{2'})R^{2a'}-（R^{2'} およびR^{2a'} はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を、あるいはいずれか一方が-N=を、他方は=CR^{3'}-（R^{3'} は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよいメルカプト基を示す）を；- - -は一重結合または二重結合を；Y' は、Y' に隣接する- - -が一重結合の場合は

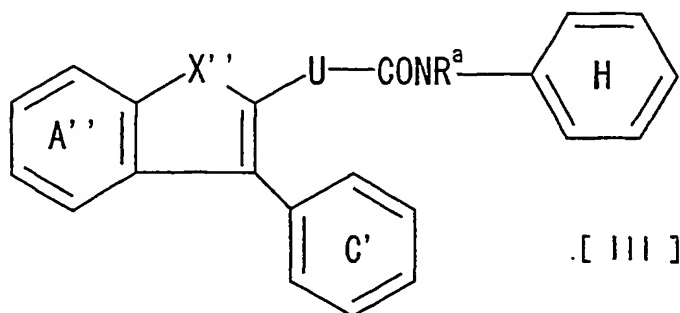


（R⁶は水素原子、ヒドロキシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）または窒素原子を、Y' に隣接する- - -が二重結合の場合は炭素原子を；D' はオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよいC₁₋₃アルキレン基を；E' は-NR⁷-（R⁷は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）、-O-または-S(O)_n-（nは0、1または2を示す）を；G' は結合手またはC₁₋₃アルキレン基を；Ar' は置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、D' はZと一緒に

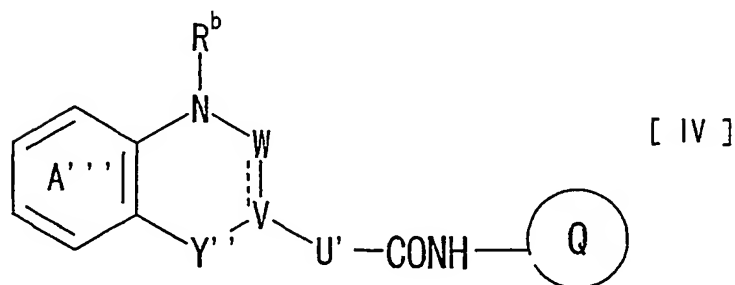
なってオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5員ないし7員環を形成していてもよく、R⁷はZと一緒に

ていてもよい5員ないし7員環を形成していてもよい] で表される化合物である
上記(11)記載の固体分散体、

(21) 化合物〔I〕が、式〔III〕



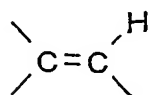
- 5 [式中、A'' 環、C' 環およびH環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を、X'' は $-NR^8-$ (R^8 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、 $-O-$ または $-S-$ を、Uは $-(CH_2)_m-$ (m は1または2を示す) または $-NH-$ を、 R^a は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す] で表される化合物である上記(11)記載の固体分散体、
- 10 (22) 化合物〔I〕が、式〔IV〕



[式中、A''' 環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、Q環は置換基を有していてもよい芳香環を、Wは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-CS-$ を、Vは

$-\underset{|}{CH}-$ または $-\underset{|}{N}-$

- 15 を、またはWとVが一緒になって



を、Y'' は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ または $-NR^9-$ (R^9 は水素原子または炭化水素基を示す) を、U' は $-NH-$ 、 $-CH_2-$ また

は $-\text{CH}_2\text{NH}-$ を、 R^b は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $---$ は一重結合または二重結合を示す]で表される化合物である上記(1

1) 記載の固体分散体、

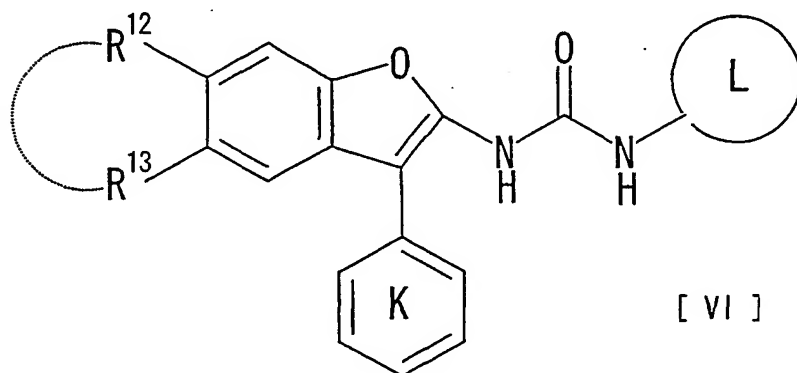
(23) R^{10} および R^{11} がそれぞれハロゲン原子または置換基を有していてもよい C_{1-7} アルキル基である上記(12)記載の固体分散体、

(24) 環状炭化水素が C_{5-7} 環状炭化水素である上記(12)記載の固体分散体、

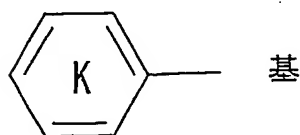
(25) J環がハロゲン化アルキル基および/またはハロゲン原子で置換されたベンゼン環である上記(12)記載の固体分散体、

(26) I環がアルキル基、ハロゲン化アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環である上記(12)記載の固体分散体、

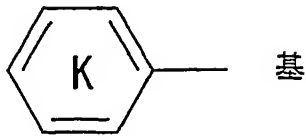
(27) 化合物[I]が、式[VI]



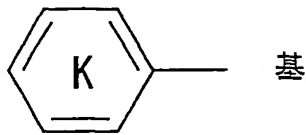
[式中、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基を、または一緒になって隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環状炭化水素基を形成していてもよく、



は2-クロロフェニル基、2-フルオロフェニル基以外の置換基を有していてもよいフェニル基を、L環は置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環を示す。但し、



がフェニル基の場合、 R^{13} はメチル基でなく、

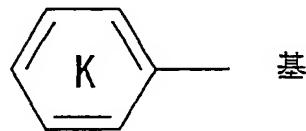


が2-メチルフェニル基の場合、 R^{13} は塩素原子でない。)で表される化合物である上記(11)記載の固体分散体、

(28) R^{12} および R^{13} がそれぞれハロゲン原子または C_{1-3} アルキル基である上記(27)記載の固体分散体、

(29) 環状炭化水素が C_{5-7} 環状炭化水素である上記(27)記載の固体分散体、

(30)



が C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよいフェニル基である上記(27)記載の固体分散体、

(31) L環が置換されたベンゼン環である上記(27)記載の固体分散体、

(32) 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク収縮物質リピド・リッチ・ブランク収縮物質を有機溶媒に溶解し、この溶液に親水性重合体を加えて得られる懸濁液または溶液に、必要に応じて添加剤を懸濁し、次いで有機溶媒を除去することを特徴とする水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク収縮物質リピド・リッチ・ブランク収縮物質および親水性重合体を含む固体分散体の製造法。

(33) 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク収縮物質リピド・リッチ・ブランク収縮物質を有機溶媒に溶解し、この溶液に親水性重合体を加えて懸濁し、この懸濁液を有機溶媒に溶解し、得られる均質物質に必要なに応じて添加

剤を懸濁し、次いで有機溶媒を除去することを特徴とする水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質リピド・リッチ・プラーク退縮物質および親水性重合体を含む固体分散体の製造法、および

(34) 錠剤またはカプセルである上記(19)項記載の医薬製剤を提供する。

5

発明の実施の形態

本願明細書において、「水難溶性ないし不溶性」とは、例えば、25℃で水に対して1000 ppm未満、好ましくは10 ppm未満の溶解度を示すこと、または25℃で水に対する溶解度が10 mg/mL未満、好ましくは0.1 mg/mL未満などであることを示す。溶解度は常法に従って測定することができる。

10

本願明細書において、「水溶解性が改善された」とは、例えば、水に対する溶解度が向上することを言う。具体的には、例えば、25℃における水に対する溶解度が約5倍、好ましくは約10倍、より好ましくは100倍、さらに好ましくは1000倍、1万倍、10万倍、100万倍以上に向上することを言う。

15

より具体的には、使用するリピド・リッチ・プラーク退縮物質の25℃で水に対する溶解度が10 ppm未満の場合、例えば、25℃で水に対する溶解度が10 ppm以上、好ましくは1000 ppm以上、より好ましくは100000 ppm以上を示す場合などを言う。また、使用するリピド・リッチ・プラーク退縮物質の25℃で水に対する溶解度が0.1 mg/mL未満の場合、25℃で水に対する溶解度が0.1 mg/mL以上、好ましくは10 mg/mL以上、より好ましくは1000 mg/mL以上を示す場合などを言う。

20

本願明細書において、「固体分散体」(固溶体)とは、例えば、熔融法、溶媒法または熔融-溶媒法等により調製され得る、固体状態で不活性な担体またはそのマトリックス中に1種または2種以上の活性成分が分散したもの(ジャーナル・オブ・ファーマコロジカル・サイエンス(J. Pharm. Sci.), Vol. 60, 1281-1302, 1971)をいう。

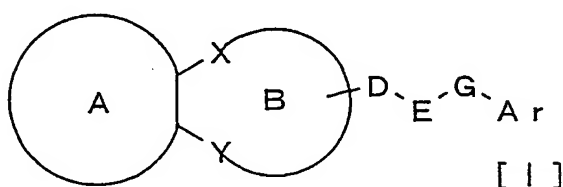
25

本発明の固体分散体は、特に非晶形であることが望ましい。

本発明の固体分散体の平均粒径は、特に限定されないが、通常、下限は約0.05 μm以上、好ましくは約0.1 μm以上、より好ましくは約1 μm以上、さ

らに好ましくは $3\text{ }\mu\text{m}$ よりも大きいサイズであり、上限は約 30 mm 以下、好ましくは約 $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは約 $50\text{ }\mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下である。

- 5 「水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク退縮物質」としては、上記した溶解度を示すリピド・リッチ・ブランク退縮物質であれば、特に限定されない。具体的には、式 [I]



- 10 [式中、各記号は上記と同意義を示す。] で表される化合物 [I] もしくはその塩またはそのプロドラッグなどが用いられる。

- 15 上記式 [I] 中、A環で示される置換基を有していてもよい環式炭化水素における環式炭化水素としては、例えば $C_3 - 10$ の飽和炭化水素環（例、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環等）； $C_5 - 8$ の不飽和炭化水素環（例、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロヘプテン環、ベンゼン環等）が挙げられる。これら中で、 $C_5 - 7$ の飽和炭化水素環（例、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等）、 $C_5 - 6$ 不飽和炭化水素環（例、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環等）が好ましく、ベンゼン環が特に好ましい。

- 20 上記置換基を有していてもよい環式炭化水素における置換基としては、例えば
 (i) ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ブチルなど）；
 25 (ii) アミノ基で置換された $C_1 - 4$ アルキル基（例えば、アミノメチル、2-アミノエチルなど）；

- (iii) モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ基で置換された $C_1 - 4$ アルキル基 (例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチルなど) ;
- (iv) カルボキシル基で置換された $C_1 - 4$ アルキル基 (例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチルなど) ;
- (v) $C_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル基で置換された $C_1 - 4$ アルキル基 (例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチルなど) ;
- (vi) ヒドロキシル基で置換された $C_1 - 4$ アルキル基 (例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなど) ;
- (vii) $C_1 - 4$ アルコキシ基で置換された $C_1 - 4$ アルキル基 (例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチルなど) ;
- (viii) $C_3 - 6$ シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど) ;
- (ix) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) ;
- (x) ニトロ基 ;
- (xi) シアノ基 ;
- (xii) ヒドロキシル基 ;
- (xiii) ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロピロキシ、ブトキシ、イソプロピロキシなど) , $C_1 - 4$ アルコキシ基またはフェノキシ基で置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基 ;
- (xiv) ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど) , $C_1 - 4$ アルコキシ基またはフェノキシ基で置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルチオ基 ;
- (xv) アミノ基 ;
- (xvi) モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど) ;
- (xvii) 環状アミノ基 (例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ

原子を1ないし3個含んでもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなど) ;

(xviii) $C_1 - 4$ アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど) ;

5 (xix) アミノカルボニルオキシ基 ;

(xx) モノ-またはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ-カルボニルオキシ基 (例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなど) ;

10 (xxi) $C_1 - 4$ アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど) ;

(xxii) $C_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなど) ;

(xxiii) ベンジルオキシカルボニル基 ;

(xxiv) カルボキシル基 ;

15 (xxv) $C_1 - 6$ アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど) ;

(xxvi) $C_3 - 6$ シクロアルキル-カルボニル (例えば、シクロヘキシルカルボニルなど) ;

(xxvii) カルバモイル基 ;

20 (xxviii) モノ-またはジ- $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなど) ;

(xxix) $C_1 - 6$ アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど) ;

25 (xxx) ① $C_1 - 4$ アルキル (例、メチル) 、② $C_1 - 4$ アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル) 、③ ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル (例、メチル、トリフルオロメチル) 、ハロゲン (例、フッ素、塩素) またはヒドロキシ基を有していてもよい $C_6 - 12$ アリール基 (例えば、フェニル、ナフチル、ヒドロキシフェニル、メチルフェニル、クロロフェニルなど) 、④ $C_7 - 15$ ア

ラルキル（例えば、ベンジルなど）、⑤ $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルキル（例えば、プロポキシエチルなど）、⑥炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基（例えば、

5 ピペリジニル、ピペラニジル、モルホリニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリルなど）、⑦ヒドロキシル、チオール、オキソ、チオキソなどから選ばれる1または2個の置換基で置換された環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個

10 含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル、[1, 3] チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-3 (2H) -イル、モルホリニルなど）で置換された $C_1 - 6$ アルキル基（例えば、モルホリノメチル、4-フェニル-1-ピペラジニルメチル、2-モルホリノエチル、3-ピペラジニルプロピル、4-メチルスルホニル-ピペラジニルメチル、4-ベンジル-1-ピペラジニルメチル、4-（4-ヒドロキシフェニル）-1-ピペラニジルメチル、4-ヒドロキシピペリジニルメチル、4-ヒドロキシ-4-フェニル-ピペリジニルメチル、4-フェニルピペリジニルメチル、4-（2-ピリジル）-1-ピペラジニルメチル、4-（4-ヒドロキシフェニル）-1-ピペラニジルメチル、（4-フェニル-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル）メチル

15 など）；

20 (xxxi) $C_1 - 6$ アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシなど）で置換された $C_1 - 4$ アルキル基；

(xxxii) $C_1 - 4$ アルキルおよび炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基（例えば、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリルなど）で置換されたアミノ基（例、メチル（2-ピリジル）アミノ）で置換された $C_1 - 4$ アルキル基；

25

(xxxiii) $C_1 - 4$ アルキルおよび $C_1 - 4$ アルキル-カルボニルで置換されたアミノ基 (例、メチル (メチルカルボニル) アミノ) で置換された $C_1 - 4$ アルキル基;

5 (xxxiv) $C_1 - 4$ アルキルおよび $C_6 - 12$ アリール-カルボニルで置換されたアミノ基 (例、メチル (ベンゾイル) アミノ) で置換された $C_1 - 4$ アルキル基;

(xxxv) $C_1 - 6$ アルキル-カルボニルオキシ基 (例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシなど) で置換された $C_1 - 4$ アルキル基;

10 (xxxvi) モノまたはジ- $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルキル-アミノ基 (例、ブトキシプロピルアミノ) で置換された $C_1 - 4$ アルキル基;

(xxxvii) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環 (例えば、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾ

15 オキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリルなど) -チオ基 (例、2-ピリジルチオ) で置換された $C_1 - 4$ アルキル基;

(xxxviii) オキシ基;

(xxxix) $C_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル $C_2 - 6$ アルケニル基 (例、メトキシカルボニルビニルなど) ;

20 (xxxx) カルボキシ基で置換された $C_2 - 6$ アルケニル基 (例、カルボキシビニルなど) ;

(xxxxi) シアノ基で置換された $C_1 - 4$ アルキル基 (例、シアノメチルなど) などが用いられ、さらには後述する「置換基を有していてもよい複素環基」が該環式炭化水素の置換基としてそのまま用いられる。これらの置換基は置換可能な位置に、同一または相異なって1ないし5個、好ましくは1ないし3個置換していてもよい。

25

これらの置換基として好ましいものとしては、(i)ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素など)、(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基

(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど)、(iii) $C_3 - 6$ シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど)、(iv) ヒドロキシル基、(v) ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなど)、(vi) ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオなど)、(vii) アミノ基、(viii) モノ-またはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(ix) $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、(x) $C_6 - 12$ アリール基 (例えば、フェニル、ナフチルなど) で置換されていてもよい環状アミノ基 (例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルなど) で置換された $C_1 - 6$ アルキル基 (例えば、モルホリノメチル、4-フェニル-1-ピペラジニルメチル、2-モルホリノエチル、3-ピペラジニルプロピルなど) および(xi) カルボキシル基などが挙げられ、特に、(i) ハロゲン原子 (例えば、フルオロ、クロロなど)、(ii) $C_1 - 4$ アルキル (例えば、メチル、エチルなど)、(iii) $C_3 - 6$ シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど)、(iv) ヒドロキシル基、(v) $C_1 - 4$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシなど)、(vi) $C_6 - 12$ アリール基 (例えば、フェニル、ナフチルなど) で置換されていてもよい環状アミノ基 (例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル、モルホリニルなど) で置換された $C_1 - 6$ アルキル基 (例えば、モルホリノメチル、4-フェニル-1-ピペラジニルメチル、2-モルホリノエチル、(4-フェニル-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イルメチル)、3-ピペラジニルプロピルなど) および(vii) カルボキシル基が好ましい。

上記式〔I〕中、A環で表される置換基を有していてもよい複素環における複素環としては、例えば炭素原子以外に、例えば窒素、酸素、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし4個、好ましくは1ないし2個含む5ないし9員、好ましくは5または6員の芳香族複素環が挙げられる。

- 5 該芳香族複素環としては、例えばフラン環、チオフエン環、ピロール環、オキサゾリン環、イソオキサゾリン間、チアゾリン環、イソチアゾリン環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、1, 2, 4-オキサジアゾール環、1, 3, 4-オキサジアゾール環、1, 2, 5-オキサジアゾール環、1, 2, 3-チアジアゾール環、1, 2, 4-チアジアゾール環、1, 3, 4-チアジアゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環などの芳香族単環式複素環などが挙げられる。これらの中でも、フラン環、チオフエン環、ピロール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-チアジアゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、チアゾール環、チアジアゾリン環、などが好ましく、フラン環、チオフエン環、ピリジン環が特に好ましい。
- 10
- 15

上記、置換基を有していてもよい複素環基が有していてもよい置換基としては、例えば、(i)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2, 2-ジブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ブチルなど）；(ii) $C_3 - 6$ シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）；(iii)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）；(iv)ニトロ基；(v)シアノ基；(vi)ヒドロキシ基；(vii)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシなど）；(viii)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチ

20

25

オ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど) ; (ix)アミノ基 ; (x)モノーまたはジ
ー $C_1 - 4$ アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピル
アミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど) ; (xi)環状アミノ基 [例えば、
窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいて
5 もよい5ないし9員の環状アミノ基(例、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ
等)など] ; (xii) $C_1 - 4$ アルキルカルボニルアミノ基 (例えば、アセチルア
ミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど) ; (xiii)アミノカルボニルオ
キシ基 ; (xiv)モノーまたはジー $C_1 - 4$ アルキルアミノカルボニルオキシ基
(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジ
10 メチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなど) ; (xv)
 $C_1 - 4$ アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニルアミノ、エチ
ルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど) ; (xvi) $C_1 - 4$ アルコ
キシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロ
ポキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなど) ; (xvii)カルボキシル基 ;
15 (xviii) $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エチル
カルボニル、ブチルカルボニルなど) ; (xix) $C_3 - 6$ シクロアルキルカルボ
ニル基 (例えば、シクロヘキシルカルボニルなど) ; (xx)カルバモイル基 ;
(xxi)モノーまたはジー $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル基 (例えば、メチルカル
バモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、
20 ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなど) ; (xxii) $C_1 - 6$ アルキル
スルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホ
ニルなど) ; (xxiii) $C_3 - 6$ シクロアルキルスルホニル (例えば、シクロペン
チルスルホニル、シクロヘキシルスルホニルなど) ; (xxiv) $C_6 - 10$ アリール
基 (例えば、フェニル、ナフチルなど) ; (xxv)フェノキシ、ベンゾイル、フェ
25 ノキシカルボニル、フェニル- $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、フェニルカルバ
モイル、フェニル- $C_1 - 4$ アルキルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、
フェニル- $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニル- C_1
- 4 アルキルスルフィニル、フェニル- $C_1 - 4$ アルキルスルホニルアミノまたは
フェニルスルホニルアミノ基 [それぞれのフェニル基またはナフチル基は置換

可能な位置に、 $C_1 - 4$ アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピルなど）、 $C_1 - 4$ アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、 n -プロピルオキシ、 i -プロピルオキシ、 n -ブチルオキシなど）、ハロゲン原子（例えばクロロ、ブロモ、ヨードなど）、ヒドロキシル基、ベンジルオキシ基、アミノ基、モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソプロピルアミノなど）、ニトロ基、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基（例えば1-オキソエチル、1-オキソプロピル、1-オキソブチルなど）などの置換基を1ないし3個有していてもよい。]などが用いられる。これらの置換基は置換可能な位置に、同一または相異なって1ないし5個、好ましくは1ないし3個置換していてもよい。

これらの置換基として好ましいものとしては、(i)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素など）、(ii)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、(iii) $C_3 - 6$ シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、(iv)ヒドロキシル基、(v)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなど）、(vi)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオなど）、(vii)アミノ基、(viii)モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、(ix) $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）および(x)カルボキシル基などが挙げられ、特に、(i)ハロゲン原子（例えば、フルオロ、クロロなど）、(ii) $C_1 - 4$ アルキル（例えば、メチル、エチルなど）、(iii) $C_3 - 6$ シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、(iv)ヒドロキシル基、(v) $C_1 - 4$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシなど）および(vi)カルボキシル基が好ましい。

上記式〔I〕中、B環で表される5員または6員の同素環としては、例えばシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロペンタジエン環、シクロヘキサジエン環、ベンゼン環などが挙げられる。これらの中で、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロペンタジエン環、ベンゼン環が好ましく、シクロヘキサン環、シクロペンタジエン環が特に好ましい。

上記式〔I〕中、B環で表される5員または6員の複素環としては、例えば、シクロペンタン環またはシクロヘキサン環において1ないし3個の炭素原子の替りに窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5員または6員の複素環（例、ピロリジン環、ピロリン環、イミダゾリジン環、イミダゾリン環、ピラゾリジン環、ピラゾリン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モリホリン環、チオモルホリン環、ジヒドロフラン環、テトラヒドロフラン環、 α -ピラン環、 γ -ピラン環、ジヒドロピラン環、テトラヒドロピラン環、1-チアシクロヘキサン環、1-チア-5-シクロヘキセン環、1-チア-3, 5-シクロヘキサジエン環等）；5員または6員の芳香族複素環（例、フラン環、チオフエン環、ピロール環、オキサゾリン環、イソオキサゾリン間、チアゾリン環、イソチアゾリン環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、1, 2, 4-オキサジアゾール環、1, 3, 4-オキサジアゾール環、1, 2, 5-オキサジアゾール環、1, 2, 3-チアジアゾール環、1, 2, 4-チアジアゾール環、1, 3, 4-チアジアゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環等）が挙げられる。これらの中で、ピロリジン環、ピロリン環、ピペラジン環、モリホリン環、チオモルホリン環、ジヒドロフラン環、テトラヒドロフラン環、 α -ピラン環、 γ -ピラン環、ジヒドロピラン環、フラン環、チオフエン環、ピロール環、オキサゾリン環、イソオキサゾリン間、チアゾリン環、イソチアゾリン環、イミダゾール環、ピラゾール環、1, 2, 3-オキサジアゾール環、1, 2, 4-オキサジアゾール環、1, 3, 4-オキサジアゾール環、1, 2, 5-オキサジアゾール環、1, 2, 3-チアジアゾール環、1, 2, 4-チアジアゾール環、1, 3, 4-チアジアゾール環、1, 2, 3-トリアゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環が好ましく、 α -ピラン環、フラン環が特に好ましい。

B環が-D-E-G-Ar以外に置換基を有する場合、該置換基は例えば、オキソ基、チオキソ基に加え上記した置換基を有していてもよい環式炭化水素または置換基を有していてもよい複素環より導かれる基が挙げられる。これらのうち

5 (i)置換基を有する環式炭化水素より導かれる基、(ii)オキソ基、(iii)チオキソ基が好ましく、置換基を有していてもよいフェニル基、オキソ基、チオキソ基が特に好ましい。該フェニル基が有していてもよい置換基は、上記置換基を有していてもよい環式炭化水素における置換基と同意義を有する。

上記式〔I〕中、 R^1 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^4 および R^5 で表される置換基を有していてもよい炭化水素基における炭化水素基としては、例えば脂肪族鎖式（非環式）炭化水素基、脂環式炭化水素基およびアリール基などが挙げられるが、なかでも脂肪族鎖式炭化水素基が好ましい。

10

該炭化水素基の脂肪族鎖式炭化水素基としては、直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが挙げられる。なかでも直鎖状または分枝状アルキル基が好ましい。該アルキルとしては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、*n*-ヘプチルなどの C_{1-7} アルキルが挙げられ、なかでも、*n*-プロピル、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチルなどの C_{3-5} アルキルが好ましく、特にイソブチル、ネオペンチルなどが好ましい。該アルケニル基としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の C_{2-6} アルケニルが挙げられなかでも、ビニル、アリル、イソプロペニル、

15

20

25

2-メチルアリル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、
3-メチル-2-ブテニル等が特に好ましい。該アルキニル基としては、例えば、
エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-
ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニ
5 ル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-
ヘキシニル等の $C_2 - 6$ 。アルキニルが挙げられ、中でもエチニル、1-プロピニ
ル、2-プロピニル等が特に好ましい。

該炭化水素基の脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和の脂環式炭化水
10 素基、例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル
基等が挙げられる。該シクロアルキル基としては炭素数3~9個のシクロアルキ
ル基が好ましく、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シ
クロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等が挙げられ、
中でも、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の
15 $C_3 - 6$ 。シクロアルキル基が好ましい。該シクロアルケニル基としては、例えば、
2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘ
キセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イ
ル、1-シクロペンテン-1-イル等の $C_5 - 6$ 。シクロアルケニル基が挙げられ
る。該シクロアルカジエニル基としては、例えば、2,4-シクロペンタジエン
20 -1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジ
エン-1-イルの $C_5 - 6$ 。シクロアルカジエニル基などが挙げられる。

該炭化水素基のアリール基としては、炭素数6~16の単環式または縮合多環
式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フ
ェナントリル、アセナフチレニル等が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチ
25 ル、2-ナフチル等の $C_6 - 10$ のアリール基が特に好ましい。

上記炭化水素基が置換基を有する場合の置換基としては、例えば置換されてい
てもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくはシクロア
ルケニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、

置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、アシル基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、オキソ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアルキル基等が挙げられ、該炭化水素基はこれらの任意の置換基で置換可能な位置に1～5個（好ましくは1～3

5 個）置換されていてもよい。

該置換されていてもよいアリール基のアリール基としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の C_{6-10} アリール基が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の C_{6-10} のアリール基が好ましい。該アリール基の置換基としては、(i)ハロゲン化されて

10 いてもよい C_1-6 アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメロキシ等）、(ii)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、(iii)ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチル等）等が挙げられ、該アリール基はこれらの任意の置換基で1～2個置換されていてもよい。

15 該置換されていてもよいシクロアルキル基のシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の C_3-7 シクロアルキル基等が挙げられる。該シクロアルキル基の置換基とその置換数としては、前記置換されていてもよいアリール基における置換基と同様な種類と個数が挙げられる。

20 該置換されていてもよいシクロアルケニル基のシクロアルケニル基としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の C_3-6 シクロアルケニル基等が挙げられる。該シクロアルケニル基の置換基とその置換数としては、前記置換されていてもよいアリール基における置換基と同様な種類と個数が挙げられる。

25 該置換されていてもよい複素環基の複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素、硫黄、窒素のうち少なくとも1個好ましくは1～4個のヘテロ原子をもつ芳香族複素環基及び飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）が挙げられるが、好ましくは芳香族複素環基である。該芳香族複素環基としては、5～6員の芳香族単環式複素環基（例、フリル、チエニル、

ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等) 及び5~6員環 (前記5~6員の芳香族単環式複素環、ベンゼン環など) が2~3個縮合した芳香族縮合複素環基 (例: ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ [b] チェニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニル等) が挙げられるが、なかでもフリル、チェニル、インドリル、イソインドリル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジニルなどの5~6員芳香族単環式複素環基が好ましい。該非芳香族複素環基としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等4~9員非芳香族複素環基 (特に、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、3, 6-ジヒドロピリジルー1 (2H) -イルなどの窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい5ないし9員の環状アミノ基) が挙げられる。該複素環基は1~4個好ましくは1~2個の置換基を有していてもよく、

このような置換基としては、 $C_1 - 6$ アルキル基（例：メチル、エチル、プロピル、 n -ブチル、 n -ヘキシル等）、 $C_6 - 12$ アリール基（例、フェニル）、ヒドロキシ- $C_6 - 12$ アリール基（例、4-ヒドロキシフェニル）、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、 $C_7 - 15$ アラルキル基（例、ベンジル）、 $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルキル基（例えば、プロポキシエチルなど）、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基（例えば、ピペリジニル、ピペラニジル、モルホリニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリルなど）、ヒドロキシル基、オキシ基、チオキシ基等が挙げられる。

該置換されていてもよいアミノ基（アミノ基、モノ-又はジ-置換アミノ基が含まれる）における置換基としては、例えば低級（ $C_1 - 4$ ）アルキル（例、メチル、エチル、プロピル等）、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル等）、 $C_1 - 4$ アルキル-カルボニル基（例、メチルカルボニル、エチルカルボニル等）、 $C_6 - 12$ アリル-カルボニル基（例、ベンゾイル等）、 $C_1 - 4$ アルキル-スルホニル基、 $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルキル基等が挙げられる。また、 R^1 で表わされる置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基が脂環式炭化水素基又はアリール基である場合、置換基としては、さらに $C_1 - 6$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、 n -ブチル、 n -ヘキシルなど）でもよい。

該置換されていてもよい水酸基としては、例えば水酸基、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 16$ アルコキシ基、好ましくはハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基、さらに好ましくは $C_1 - 4$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、 t -ブロキシなど）、 $C_1 - 6$ アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシなど）、アミノカルボニルオキシ基、モノ-またはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノカルボニルオキシ基などが挙げられる。

該置換されていてもよいチオール基としては、例えばチオール基、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキルチオ基、好ましくはハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルチオ基、さらに好ましくは $C_1 - 4$ アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオなど）、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環（例えば、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリルなど）ーチオ基（例、2-ピリジルチオ）等が挙げられる。

該アシル基としては、ホルミル基、 $C_1 - 6$ アルキル-カルボニル基好ましくは $C_1 - 4$ アルキル-カルボニル基（例、メチルカルボニル、エチルカルボニル）、 $C_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル）、 $C_1 - 6$ アルキル-スルホニル基好ましくは $C_1 - 4$ アルキル-スルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）、 $C_1 - 4$ アルコキシ-スルホニル基（例、メトキシスルホニル）、ベンジルオキシカルボニル基、 $C_3 - 6$ シクロアルキル-カルボニル、カルバモイル基、モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル基等が挙げられる。

より具体的には、該炭化水素基の置換基としては、ハロゲン原子；アミノ基；モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ基；カルボキシ基； $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル基；ヒドロキシ基；ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基； $C_3 - 6$ シクロアルキル基；ニトロ基；シアノ基；ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルチオ基；環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなど）； $C_1 - 4$ アルキル-カルボニルアミノ基；アミノカルボニルオキシ基；モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノカルボニルオキシ基； $C_1 - 4$ アルキルスルホニルアミノ基； $C_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基；カルボキシ基； $C_1 - 6$ アルキル-カルボニル基； $C_3 - 6$ シクロアルキル-カルボニル；カルバモイル基；モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル基； $C_1 - 6$ アルキルスルホニル基；① C_1

-₄ アルキル、②C₁-₄ アルキルスルホニル、③ヒドロキシル基を有していてもよいC₆-₁₂ アリール基、④C₇-₁₅ アラルキル基、⑤C₁-₄ アルコキシ-C₁-₄ アルキル、⑥炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基、⑦ヒドロキシル基などから選ばれる1または2個の置換基で置換された環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなど）で置換されたC₁-₆ アルキル基；C₁-₆ アルキル-カルボニルオキシ基；C₁-₄ アルキルおよび炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基で置換されたアミノ基；C₁-₄ アルキルおよびC₁-₄ アルキル-カルボニルで置換されたアミノ基；C₁-₄ アルキルおよびC₆-₁₂ アリール-カルボニルで置換されたアミノ基；C₁-₆ アルキル-カルボニルオキシ基；モノまたはジ-C₁-₄ アルコキシ-C₁-₄ アルキル-アミノ基；炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環-チオ基；オキシ基などから選ばれる1ないし4個の置換基が用いられる。

上記式〔I〕中、R¹、R²、R^{2'} およびR³ で表される置換基を有していてもよいヒドロキシル基としては、例えば(i)ヒドロキシル基、(ii)C₁-₄ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシなど）、(iii)C₆-₁₀ アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど）、(iv)C₁-₄ アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシなど）、(v)C₂-₆ アルカノイルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、バレリルオキシなど）および(vi)C₆-₁₀ アリール-カルボニルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、ナフチルオキシなど）などが挙げられ、好ましくはヒドロキシル基およびC₁-₄ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）が挙げられる。

上記式〔I〕中、 R^1 で表される置換基を有していてもよいアミノ基としては、例えば(i) $C_1 - 4$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、(ii) $C_1 - 4$ アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、(iii) $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど）、(iv) ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素など）、(v) フェニル基、(vi) $C_1 - 4$ アルキルフェニル基（例えば、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニルなど）、(vii) ハロゲン化フェニル基（例えば、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニルなど）および(viii) $C_1 - 4$ アルコキシフェニル基（例えば、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニルなど）から選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよいアミノ基などが挙げられ、特にアミノ基およびモノ-またはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）などが好ましい。

上記式〔I〕中、 R^3 で表される置換基を有してもよい炭化水素基で置換されていてもよいメルカプト基としては、例えば上記置換基を有していてもよい炭化水素基と同様の置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよいメルカプト基が挙げられ、これらの中で、 $C_1 - 4$ アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなど）などが特に好ましい。

上記式〔I〕中、Dで表されるオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい $C_1 - 3$ アルキレン基における $C_1 - 3$ アルキレン基としては、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ および $-CH(CH_3)-CH_2-$ などが挙げられ、好ましくは $-CH_2-$ および $-CH_2CH_2-$ である。

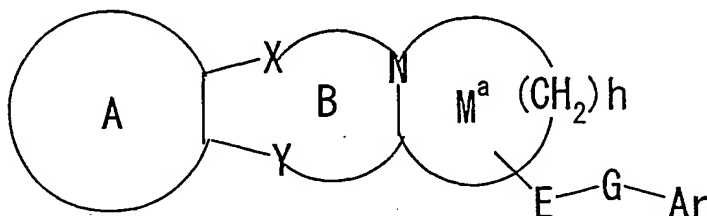
該オキシ基またはチオキシ基で置換された $C_1 - 3$ アルキレン基としては、例えば $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-CH_2CS-$ 、 $-CH_2CH_2CO-$ および $-CH_2CH_2CS-$ などが挙げられる。

Dは、好ましくは、(i)オキシ基で置換されていてもよい $C_1 - 3$ アルキレン基、(ii) $-NH-$ 、(iii) $-CH_2NH-$ であり、特に好ましくは $-CH_2-$ 、

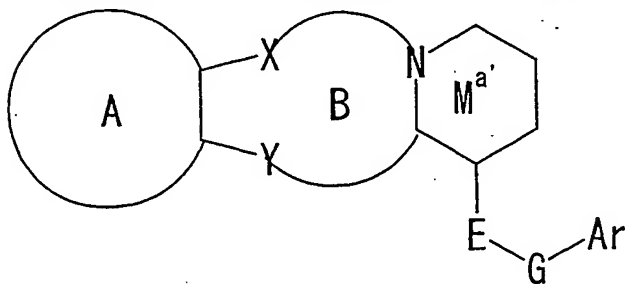
—CH₂ CO—、—CH₂ CH₂ CO—、—NH—である。

上記式〔I〕において、DとB環の構成原子が一緒になってオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5員ないし7員環を形成する場合、該5員ないし7員環は、例えばDが結合するB環の構成原子に隣接するB環の構成原子と一緒に
5 一緒になってオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい1～3個の窒素原子を含む5員ないし7員の飽和複素環が好ましい例として挙げられ、さらに、1個の窒素原子を含む5員または6員の飽和複素環が特に好ましい。

上記DとB環の構成原子が一緒になってオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5員ないし7員環を形成する場合の好ましい具体的な例は、例えば、
10 式



〔式中、M^a 環はオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよく；hは3から5の整数；その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表され、好ましくは式



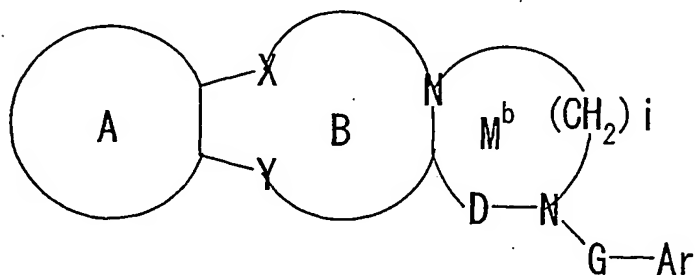
15 〔式中、M^{a'} 環はオキシ基で置換されていてもよく；その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される。

上記式〔I〕中、Eの好ましい例として、例えば—NR^{4'}—（R^{4'} は水素原子または置換基を有していてもよいメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、
20 イソプロピル、ヘキシル等のC₁ - 6。アルキル基を示す。）、—CONR^{5'}—（R^{5'} は水素原子または置換基を有していてもよいメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、ヘキシル等のC₁ - 6。アルキル基を示

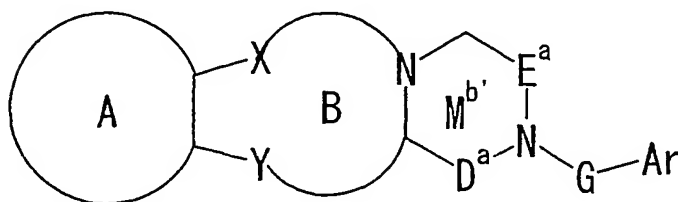
す。)が挙げられる。該 R^4 および R^5 が有していてもよい置換基としては、前記置換基を有していてもよい炭化水素基が有していてもよい置換基と同意義を有する。さらに、Eは $-\text{CONR}^5-$ (R^5 は水素原子または置換基を有していてもよいメチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、イソプロピル、ヘキシル等の $C_1 - 6$ アルキル基を示す。)が特に好ましい。

上記式〔I〕中、 R^4 とB環の構成原子が一緒になってオキソ基またはチオキソ基で置換されていてもよい5員ないし7員環を形成する場合、該5員ないし7員環は、例えば R^4 が結合するB環の構成原子に隣接するB環の構成原子と一緒にオキソ基またはチオキソ基で置換されていてもよい2～4個の窒素原子を含む5員ないし7員の飽和複素環が好ましい例として挙げられ、さらに、2個の窒素原子を含む5員または6員の飽和複素環が特に好ましい。

上記 R^4 とB環の構成原子が一緒になってキソ基またはチオキソ基で置換されていてもよい5員ないし7員環を形成する場合の好ましい具体例としては、例えば、式



〔式中、 M^b 環はオキソ基またはチオキソ基で置換されていてもよく； i は1ないし3の整数；但し、Dの構成原子と $-(\text{CH}_2)^i-$ の炭素数の合計は2ないし4；その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされ、好ましくは式



〔式中、 D^a および E^a は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{CO}-$ ；その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される。

上記式〔I〕中、Gで表される $C_1 - 3$ アルキレン基としては、メチレン、エチレン、プロピレン等が挙げられる。

- D、EおよびGの好ましいものとしては、(i) Dが $-CO-$ 、Eが $-NR^4 -$ (R^4 は前記と同意義を示す)、Gが $-CH_2 -$ または $-CH_2 CH_2 -$; (ii) Dが $-CO-$ 、Eが $-NR^4 -$ (R^4 は前記と同意義を示す)、Gが結合手; (iii) Dが $-CH_2 CO-$ または $-CH_2 CH_2 CO-$ 、Eが $-NR^4 -$ (R^4 は前記と同意義を示す)、Gが結合手; (iv) Dが $-CH_2 CO-$ または $-CH_2 CH_2 CO-$ 、Eが $-NR^4 -$ (R^4 は前記と同意義を示す)、Gが $-CH_2 -$ または $-CH_2 CH_2 -$; (v) Dが $-CH_2 -$ または $-CH_2 CH_2 -$ 、Eが $-O-$ 、Gが $-CH_2 -$ または $-CH_2 CH_2 -$; (vi) Dが $-CH_2 -$ または $-CH_2 CH_2 -$ 、Eが $-NR^4 -$ (R^4 は前記と同意義を示す)、Gが $-CH_2 -$ または $-CH_2 CH_2 -$; (vii) Dが $-NH-$ 、Eが $-COR^5 -$ (R^5 は前記と同意義を示す)、Gが結合手、および(viii) Dが $-CH_2 -$ または $-CH_2 CH_2 -$ 、Eが $-S-$ または $-SO-$ 、Gが $-CH_2 -$ または $-CH_2 CH_2 -$ 、などの組み合わせが挙げられる。

- 上記式〔I〕中、Arは置換基を有していてもよいアリール (aryl) 基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。Arで示される置換基を有していてもよいアリール基におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチルなどの $C_6 - 10$ アリール基などが好ましく、特に、例えばフェニル基などが好ましい。前記Arで示されるアリール基は同一または相異なる置換基を1ないし5個有していてもよく、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、それらは環のいずれの位置に置換していてもよい。かかる置換基としては、例えば(i)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基 (例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、ブチルなど)、(ii)アミノ基で置換された $C_1 - 4$ アルキル基 (例えば、アミノメチル、2-アミノエチルなど)、(iii)モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ基で置換された $C_1 - 4$ アルキル基 (例えば、メ

チルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチルなど)、(iv)カルボキシル基で置換された $C_1 - 4$ アルキル基(例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチルなど)、(v) $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル基で置換された $C_1 - 4$ アルキル基(例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチルなど)、(vi)ヒドロキシル基で置換された $C_1 - 4$ アルキル基(例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなど)、(vii) $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル基で置換された $C_1 - 4$ アルキル基(例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチルなど)、(viii) $C_3 - 6$ シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、(ix)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(x)ニトロ基、(xi)シアノ基、(xii)ヒドロキシル基、(xiii)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロピロキシ、ブトキシ、イソプロピロキシなど)、(xiv)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど)、(xv)アミノ基、(xvi)モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(xvii)環状アミノ基(例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノなど)、(xviii) $C_1 - 4$ アルキル-カルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、(xix)アミノカルボニルオキシ基、(xx)モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノカルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなど)、(xxi) $C_1 - 4$ アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど)、(xxii) $C_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカル

- ボニル、イソブトキシカルボニルなど)、(xxiii)ベンジルオキシカルボニル基、
(xxiv)カルボキシシル基、(xxv) $C_1 - 6$ アルキル-カルボニル基 (例えば、メチ
ルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、(xxvi) $C_3 - 6$ シ
クロアルキル-カルボニル (例えば、シクロヘキシルカルボニルなど)、
5 (xxvii)カルバモイル基、(xxviii)モノ-またはジ- $C_1 - 4$ アルキルカルバモ
イル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモ
イル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルな
ど) および (xxix) $C_1 - 6$ アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、
エチルスルホニル、プロピルスルホニルなど) など、さらには後述するようなA
10 rで表わされる置換基を有していてもよい複素環基が該アリール基の置換基とし
てそのまま用いられる。この置換基を有していてもよい複素環基としては、例え
ば(i)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基 (例えば、メチル、クロ
ロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、
2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、
15 3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ブチルなど)、(ii) $C_3 - 6$ シクロアルキル
基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル
など)、(iii)ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、
(iv)ヒドロキシシル基、(v)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基
(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、
20 2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピ
ルオキシなど)、(vi)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルチオ基 (例
えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチ
オ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど)、(vii)アミノ基、
(viii)モノ-またはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エ
チルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(ix) C
25 $_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカル
ボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなど)、(x)カルボキ
シル基および $C_1 - 6$ アルキル-カルボニル基 (例えば、メチルカルボニル、エ
チルカルボニル、ブチルカルボニルなど) などの1ないし3個で置換されていて

もよい5または6員の芳香族単環式複素環基（例えば、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなど）などが挙げられる。

これらの置換基の好ましいものとしては、(i)ハロゲン化されていてもよいC₁ - C₄ アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピルなど）、(ii)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素など）、(iii)ニトロ基、(iv)ヒドロキシル基、(v)ハロゲン化されていてもよいC₁ - C₄ アルコキシ基（例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシなど）、(vi)アミノ基、(vii)モノーまたはジ- C₁ - C₄ アルキルアミノ基で置換されたC₁ - C₄ アルキル基（例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチルなど）、(viii)モノーまたはジ- C₁ - C₄ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、(ix) C₁ - C₄ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）、(x)カルボキシ基および(xi)カルバモイル基などが挙げられ、特に好ましくはハロゲン化されていてもよいC₁ - C₄ アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、プロピル、イソプロピルなど）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素など）およびハロゲン化されていてもよいC₁ - C₄ アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロポキシなど）である。

上記式〔I〕中、Arで表わされる置換基を有していてもよい複素環基における複素環基としては、例えば炭素原子以外に、例えば窒素、酸素、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし4個、好ましくは1ないし2個含んでいてもよい5ないし9員、好ましくは5または6員の芳香族複素環基が用いられる。

5 前記芳香族複素環基としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、
10 トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基、または例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、
15 キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、
20 ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニルなどの芳香族縮合複素環基などが用いられる。

25

前記複素環基の中でも、5または6員複素環基が好ましく、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チオフェニルなどが用いられる。特に、例えばフリル、

チエニル、ピリジルなどが好ましい。

Arで表わされる置換基を有していてもよい複素環基が有していてもよい置換基としては、例えば、(i)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2,2-ジブromoエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、ブチルなど）、

(ii) $C_3 - 6$ シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、(iii)ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、(iv)ニトロ基、(v)シアノ基、(vi)ヒドロキシ基、

(vii)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、イソプロピルオキシなど）、(viii)ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど）、(ix)アミノ基、(x)

モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、(xi)環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい5ないし9員の環状アミノ基など、具体的には例えばピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノなど）、(xii) $C_1 - 4$ アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）、(xiii)アミノカルボニルオキシ基、モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノカルボニルオキシ基（例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなど）、(xiv) $C_1 - 4$ アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど）、(xv) $C_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブトキシカルボニルなど）、(xvi)カルボキシ基、(xvii) $C_1 - 6$ アルキル-カルボニル基（例えば、メチ

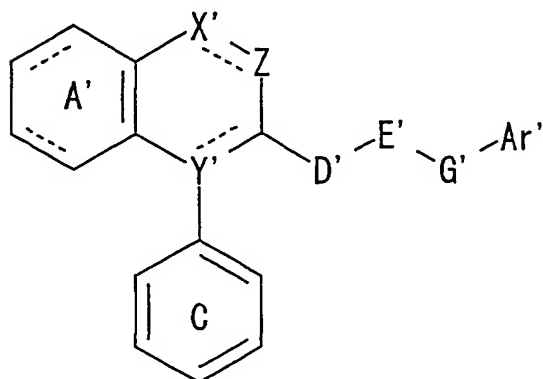
ルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、(xviii) $C_3 - 6$ シクロアルキル-カルボニル基 (例えば、シクロヘキシルカルボニルなど)、
(xix)カルバモイル基、モノ-またはジ- $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル基 (例
えは、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチ
5 ルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなど)、(xx) $C_1 - 6$ アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、
プロピルスルホニルなど)、(xxi) $C_3 - 6$ シクロアルキルスルホニル (例えば、
シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニルなど)、(xxii) 例えはメ
チル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピルなどの $C_1 - 4$ アルキル基、例
10 えはメトキシ、エトキシ、*n*-プロピルオキシ、*i*-プロピルオキシ、*n*-ブチ
ルオキシなどの $C_1 - 4$ アルコキシ基、例えばクロロ、ブロモ、ヨードなどのハ
ロゲン原子、ヒドロキシル基、ベンジルオキシ基、アミノ基、モノ-またはジ-
 $C_1 - 4$ アルキルアミノ基、ニトロ基、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル基などから
選ばれた1ないし3個の置換基でそれぞれのフェニル基またはナフチル基が置換
15 されていてよいフェニル、ナフチル、フェノキシ、ベンゾイル、フェノキシカ
ルボニル、フェニル- $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、フェニルカルバモイル、
フェニル- $C_1 - 4$ アルキル-カルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニル
- $C_1 - 4$ アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、フェニル- $C_1 - 4$ アル
キルスルフィニル、フェニル- $C_1 - 4$ アルキルスルホニルアミノまたはフェニ
20 ルスルホニルアミノ基などが挙げられる。

これらの置換基として好ましいものとしては、(i)ハロゲン原子 (例えば、フ
ッ素、塩素、臭素など)、(ii)ハロゲン化されていてよい $C_1 - 4$ アルキル基
(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エ
チル、プロピル、イソプロピルなど)、(iii) $C_3 - 6$ シクロアルキル基 (例え
25 ば、シクロプロピル、シクロブチルなど)、(iv)ヒドロキシル基、(v)ハロゲン
化されていてよい $C_1 - 4$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、ジフルオロメト
キシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなど)、(vi)ハロゲン化されていてよ
い $C_1 - 4$ アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エ

- チルチオなど)、(vii)アミノ基、(viii)モノーまたはジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど)、(ix) $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど) および(x)カルボキシシル基などが挙げられ、特に、
- 5 ハロゲン原子 (例えば、フルオロ、クロロなど)、 $C_1 - 4$ アルキル (例えば、メチル、エチルなど)、 $C_3 - 6$ シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど)、ヒドロキシシル基、 $C_1 - 4$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシなど) およびカルボキシシル基などが好ましい。
- 10 Arとしては、例えばハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基 (例えば、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、イソプロピルなど) およびハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど) などから選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。また1個の
- 15 ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基 (例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチルなど)、 $C_1 - 4$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)、または $C_3 - 6$ シクロアルキル (例えば、シクロプロピルなど) で置換されていてもよい例えば炭素原子以外に1ないし3個のヘテロ原子
- 20 (例えば、窒素原子、酸素原子、硫黄原子など) を含んでいる5または6員の複素環基 (例えば、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チエニル、チアゾリル、チアジアゾリルなど) など好ましい。
- 25 Arの特に好ましいものとしては、例えばハロゲン原子 (例えば塩素、フッ素など)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基 (例えばメチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基 (例えばメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシなど)、ジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ基 (例えばジメチルアミノなど)、 $C_1 - 3$ アシル

オキシ基（例えばアセトキシなど）およびヒドロキシル基より選ばれた1ないし4個の置換基で置換されていてもよいフェニル基またはピリジル基が用いられる。

式〔I〕で表される化合物またはその塩の好ましいものとしては、式〔I I〕

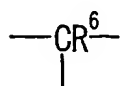


5

〔式中、A' 環は置換基を有していてもよい6員環式炭化水素を；C環は置換基を有していてもよいベンゼン環を；X' およびZはいずれか一方が $-NR^{1'}$ （ $R^{1'}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアミノ基を示す）、 $-O-$ または $-S-$ を、他方が $-CO-$ 、 $-CS-$ または $-C(R^{2'})R^{2''}$ （ $R^{2'}$ および $R^{2''}$ はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を、あるいはいずれか一方が $-N=$ を、他方は $=CR^{3'}$ （ $R^{3'}$ は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよいメルカプト基を示す）を； $-$ は一重結合または二重結合を；Y' は、Y' に隣接する $-$ が一重結合の場合は

10

15



（ R^6 は水素原子、ヒドロキシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）または窒素原子、Y'に隣接する $-$ が二重結合の場合は炭素原子；

20

D' はオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基を；E' は $-NR^7-$ （ R^7 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）、 $-O-$ または $-S(O)_n-$ （ n は0, 1または2を示す）を；

G' は結合手または $C_1 - 3$ アルキレン基を ; A r' は置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、D' は Z' と一緒になってオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5員ないし7員環を形成していてもよく、R' は Z と一緒になってオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5員ないし7員環を形成していてもよい。】で表される化合物またはその塩が挙げられる。

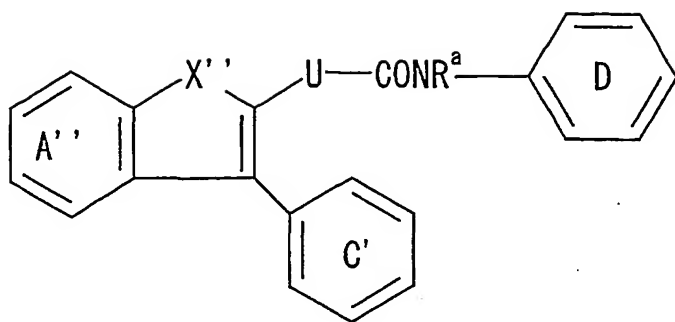
上記式〔I I〕中、A' 環およびC環が有していてもよい置換基としては、前記式〔I〕におけるA環で表される置換基を有していてもよい環式炭化水素が有していてもよい置換基と同意義を有する。

上記式〔I I〕中、「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」、「置換基を有していてもよいヒドロキシル基」、「置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよいメルカプト基」、「オキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい $C_1 - 3$ アルキレン基」、「 $C_1 - 3$ アルキレン基」、「置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基」は前記と同意義を有する。

D' と Z が一緒になって形成してもよい「オキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5員ないし7員環」は前記DとB環の構成原子が一緒になって形成してもよい「オキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5員ないし7員環」と同意義を有する。

R' と Z が一緒になって形成してもよい「オキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5員ないし7員環」は前記R' とB環の構成原子が一緒になって形成してもよい「オキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5員ないし7員環」と同意義を有する。

式〔I〕で表される化合物またはその塩の、他の好ましい例として、式〔I I I〕

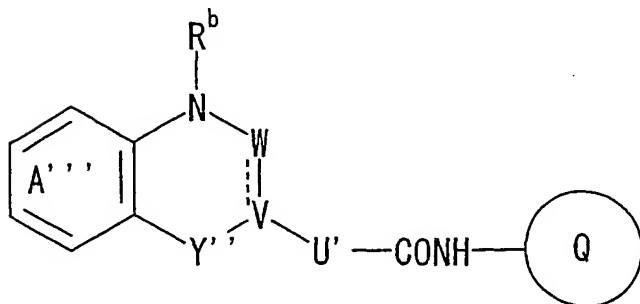


〔式中、A'' 環、C' 環およびD環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を、X'' は $\text{—NR}^8\text{—}$ (R^8 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、 —O— または —S— を、Uは $\text{—(CH}_2)_m\text{—}$ (mは1または2を示す) または —NH— を、 R^a は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩が挙げられる。

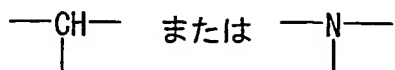
上記式〔III〕中、A'' 環、C' 環およびD環が有していてもよい置換基としては、前記式〔I〕におけるA環で表される置換基を有していてもよい環式炭化水素が有していてもよい置換基と同意義を有する。

上記式〔III〕中、「置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記と同意義を有する。

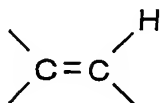
式〔I〕で表される化合物またはその塩の、さらなる好ましい例として、式〔IV〕



〔式中、A''' 環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、Q環は置換基を有していてもよい芳香環を、Wは $\text{—CH}_2\text{—}$ 、 —CO— または —CS— を、Vは



を、またはWとVが一緒になって



を、Y' ' は—CH₂—、—O—、—S—、—CO—、—CS—または—NR⁹— (R⁹ は水素原子または炭化水素基を示す) を、U' は—NH—、—CH₂—または—CH₂NH—を、R^b は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、— — — は一重結合または二重結合を示す。] で表される化合物またはその塩が挙げられる。

- 10 A' ' ' 環は置換基を有していてもよいベンゼン環を、Q環は置換基を有していてもよい芳香環を示す。このようなベンゼン環および芳香環の置換基としては、例えば(i)ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは、例えば塩素、フッ素等)、(ii)ハロゲンで置換されていてもよいアルキル基、(iii)ハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ基、(iv)ハロゲンで置換されていてもよいアルキルチオ基、(v) C₁ - 7 アシルアミノ基 (例えば ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基等の C₁ - 6 アルカノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等)、(vi) C₁ - 4 アルキル基で置換されていてもよいアミノ基 (例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ基等のモノーまたはジ- C₁ - 4 アルキルアミノ基)、(vii) C₁ - 3 アシルオキシ基 (例えばホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基等)、(viii)水酸基、(ix)シアノ基、(x)カルボキシル基等が用いられる。
- 15
- 20

- 25 前記したハロゲンで置換されていてもよいアルキル基としては、たとえば炭素数1ないし6の直鎖状または分枝状のアルキル基またはこれにハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素等、好ましくは例えば塩素、臭素等) が

1 ないし 5 個置換したもの等が用いられ、例えばメチル、クロロメチル、ジフル
オロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチ
ル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3,
3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブ
5 チル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチ
ル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、
4-トリフルオロメチルブチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル、
5-トリフルオロメチルペンチル等が繁用され、好ましくは例えばメチル、クロ
ロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、
10 2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリ
フルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4,
4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの炭
素数 1 ないし 4 の直鎖状または分枝状のアルキル基またはこれに前記のごときハ
ロゲン原子が 1 ないし 3 個置換したものが用いられる。

15 ハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ基及びハロゲンで置換されてい
てもよいアルキルチオ基としては、たとえば前記アルキル基またはハロゲンで置換
されたアルキル基と、それぞれ酸素原子および硫黄原子とが結合してできるハロ
ゲンで置換されていてもよいアルコキシ基、ハロゲンで置換されていてもよいア
20 ルキルチオ基などが用いられる。

ハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ基としては、例えば、炭素数 1 ないし 6 の直鎖状または分枝状のアルコキシ基またはこれに前記のごときハロゲン
原子が 1 ないし 5 個置換したもの等が用いられ、例えばメトキシ、ジフルオロメ
トキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、
25 プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イ
ソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシなどが汎用され、好
ましくは、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エト
キシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキ
シ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシなどの炭

素数 1 ないし 4 の直鎖状または分枝状のアルコキシ基またはこれに前記のごときハロゲン原子が 1 ないし 3 個置換したもの等が用いられる。

5 ハロゲンで置換されていてもよいアルキルチオ基としては、たとえば炭素数 1 ないし 6 の直鎖状または分枝状のアルキルチオ基またはこれに前記のごときハロゲン原子が 1 ないし 5 個置換したもの等が用いられ、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が汎用され、好ましくはたとえばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオなどの炭素数 1 ないし 4 の直鎖状または分枝状のアルキルチオ基またはこれに前記のごときハロゲン原子が 1 ないし 3 個置換したもの等が用いられる。

15 以下「ハロゲンで置換されていてもよい」は、前記のごときハロゲンを 1 ないし 3 個有していてもよいことを示す。

20 A' , ' , ' 環で表されるベンゼン環および Q 環で表される芳香環の置換基として好ましいものとしては、(i) ハロゲン原子、(ii) ハロゲンで置換されていてもよい C₁ - ₆ アルキル基、(iii) C₁ - ₆ アルコキシ基、(iv) 水酸基、(v) C₁ - ₄ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基および (vi) C₁ - ₃ アシルオキシ基等が用いられる。(i) ~ (vi) の各用語は、前記と同意義を示す。

25 A' , ' , ' 環で表わされるベンゼン環および Q 環表わされる芳香環の置換基は、ベンゼン環および芳香環の置換可能な位置のいずれに置換していてもよく、置換基が 2 個以上の場合それぞれ同一または異なってもよく、その個数は 1 ないし 4 個、好ましくは 2 または 3 個である。また A 環あるいは Q 環上の隣接した炭素が -(CH₂)_q - (q は 3 ないし 5 の整数を示す) で表される基と連結し 5 ないし 7 員環を形成していてもよく、この様な場合も式 [I I I] で表される化合物に含まれる。

A 環として、好ましくは例えばハロゲン (例えば塩素等)、ハロゲンで 1 ない

し3個置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基（例えばメチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル等）および $C_1 - 4$ アルコキシ基（例えばメトキシ等）より選ばれた1ないし4個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環が用いられ、特に、1個のハロゲン（前記と同意義）または1個の $C_1 - 4$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピルなど）などで置換されていてもよいベンゼン環が好ましい。

Q環で表される芳香環としては、例えば炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子を1ないし4個、好ましくは1または2個有していてもよい5員または6員の芳香環が用いられ、好ましくは、例えば炭素原子以外に窒素原子を1または2個有していてもよい5または6員の芳香環が、より好ましくは、例えば(1)ベンゼン環、(2)ピリジン環、(3)ピラジン環、(4)ピリミジン環、(5)ピリダジン環等が用いられ、さらに好ましくは、例えばベンゼン環またはピリミジン環等、特に好ましくは、例えばベンゼン環等が用いられる。

Q環は同一または相異なって1ないし4個の置換基を有していてもよく、このような置換基として好ましいものとしては、例えば(i)ハロゲン（例えばフッ素、塩素等）、(ii)ハロゲンで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基（例えばメチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル等）、(iii)ハロゲンで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメトキシ等）、(iv)ジ- $C_1 - 4$ アルキルアミノ基（例えばジメチルアミノ等）、(v) $C_1 - 3$ アシルオキシ基（例えばアセトキシ等）または(vi)水酸基等が用いられ、特に、ハロゲン（前記と同意義）、ハロゲンで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルキル基（前記と同意義）、ハロゲンで置換されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ基（前記と同意義）等である。

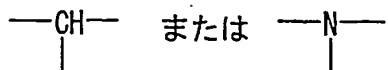
上記式〔I I I〕中、 R^b で表される置換基を有していてもよい炭化水素基は前記と同意義を有する。

R^9 で示される炭化水素基は、前記と同意義を有する。

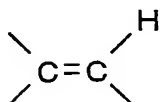
上記式〔I V〕中、Wは $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-CS-$ を示し、好まし

くは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ である。

上記式〔I V〕中、Vは、

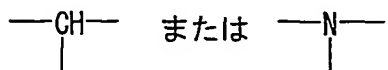


を、またはWとVが一緒になって



5

を示し、好ましくは、



である。

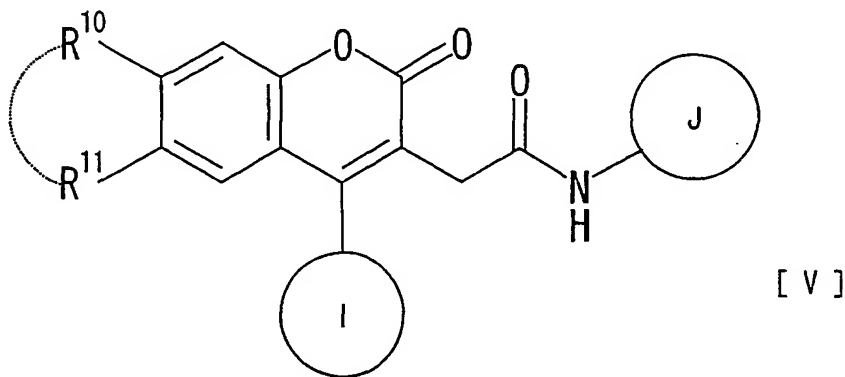
10

上記式〔I V〕中、Y' ' は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{NR}^9-$ (R^9 は前記と同意義を有する。) を示し、好ましくは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{9*}-$ (R^{9*} は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル等の $\text{C}_1 - 6$ アルキル基を示す) が用いられ、特に好ましくは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ である。

15

上記式〔I V〕中、U' は $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ を示し、好ましくは $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ である。

式〔I〕で表される化合物またはその塩の、他の好ましい例として式〔V〕



〔式中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換基を有してい

てもよい鎖状炭化水素基または置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基で置換
されていてもよいヒドロキシル基を、または一緒になって隣接する炭素原子とと
もに置換基を有していてもよい環状炭化水素またはオキシ化されていてもよいジ
ヒドロフラン環を形成していてもよく、I環は置換されていてもよいベンゼン環
5 または置換基を有していてもよいピリジン環を、J環は置換されていてもよいベ
ンゼン環またはピリジン環を示す。(好ましくは、 R^{10} が水素原子である場合、 R^{11} は置換された鎖状炭化水素基を示す。) J で表される化合物またはその塩
が挙げられ、 R^{10} および R^{11} としては、それぞれ水素原子、ハロゲン原子ま
たは置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基、または一緒になって隣接する炭
10 素原子とともに置換基を有していてもよい環状炭化水素またはオキシ化されてい
てもよいジヒドロフラン環を形成する場合は好ましい。

上記式 [V] 中、 R^{10} および R^{11} で表される「置換基を有していてもよい鎖状
炭化水素基」および「置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基で置換されてい
てもよいヒドロキシル基」における「鎖状炭化水素基」としては、例えばアルキ
15 ル基、アルケニル基、アルキニル基等が用いられる。

アルキル基としては炭素数 1 ないし 7 の直鎖状または分枝状のものが用いられ、
好ましくは例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチ
ル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素数 1 ないし 4 の直鎖状または分枝状の
アルキル基が用いられる。

20 アルケニル基としては、例えばエテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテ
ニル、イソブテニル、sec-ブテニル等の炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基が用
いられ、好ましくは例えば、エテニル、プロペニル、イソプロペニルなどの炭素
数 2 ないし 4 のアルケニル基が用いられる。

25 アルキニル基としては、例えばエチニル、プロピニル、イソプロピニル、ブチ
ニル、イソブチニル、sec-ブチニル等の炭素数 2 ないし 6 のアルケニル基が用
いられ、好ましくは例えば、エチニル、プロピニル、イソプロピニル等の炭素数
2 ないし 4 のアルキニル基が用いられる。

上記の鎖状炭化水素基としては、好ましくは炭素数 1 ないし 6 の直鎖状または
分枝状アルキル基が好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、

ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素数1ないし4の直鎖状または分枝状のアルキル基が好ましい。

R¹⁰およびR¹¹で表される「置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基」および「置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基で置換されていてもよいヒドロキシル基」の置換基としては、前述の「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基などが用いられる。

R¹⁰およびR¹¹としては、それぞれハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、置換基を有していてもよいC₁-₇アルキル基（好ましくはメチル、エチル、プロピルなどのC₁-₄アルキル基、特に好ましくはメチル）、置換基を有していてもよいC₂-₆アルケニル基（好ましくはエテニル）または置換基を有していてもよいC₁-₇アルキル基で置換されていてもよいヒドロキシル基（好ましくは、ヒドロキシル基、メトキシなどのC₁-₄アルコキシ基）などが好ましく、なかでもハロゲン原子または置換基を有していてもよいC₁-₇アルキル基が好ましい。又、「置換基を有していてもよいC₁-₇アルキル基」における「C₁-₇アルキル基」は、置換基としてオキソ基を有していてもよく、当該オキソ基がα位に置換する場合、例えば、ホルミル、アセチルなどのC₁-₇アルカノイル基を形成していてもよい。

上記C₁-₇アルキル基の置換基としては、例えば、

(i) ヒドロキシル基、

(ii) モノ-またはジ-C₁-₄アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ）、

(iii) C₁-₄アルキルおよび炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし9員の複素環基（例えば、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリルなど）で置換されたアミノ基（例、メチル（2-ピリジル）アミノ）、

(iv) C₁-₄アルキルおよびC₁-₄アルキル-カルボニルで置換されたアミノ基（例、メチル（メチルカルボニル）アミノ）、

(v) $C_1 - 4$ アルキルおよび $C_6 - 12$ アリール-カルボニルで置換されたアミノ基 (例、メチル (ベンゾイル) アミノ)、

(vi) モノまたはジ- $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルキル-アミノ基 (例、ブトキシプロピルアミノ)、

5 (vii) $C_1 - 4$ アルキル (例、メチル)、ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルから選ばれる置換基 1 ないし 4 個を有していてもよい $C_6 - 12$ アリール (例、フェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-クロロフェニル、3-メチルフェニル)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル)、ハロゲン原子、ヒドロキシ基およびハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルキルから選ばれる置換基 1 ないし 4 個を有していても
10 よい $C_7 - 15$ アラルキル (例、ベンジル)、 $C_1 - 4$ アルコキシ- $C_1 - 4$ アルキル (例えば、プロポキシエチルなど)、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を 1 ないし 3 個含む 5 ないし 9 員の複素環基 (例えば、ピペリジニル、ピペラニジル、モルホリニル、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリルなど)、ヒドロキシル基などで置換されて
15 いてもよい、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を 1 ないし 3 個含んでいてもよい 5 ないし 9 員の環状アミノ基 (例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル)、
20

(viii) $C_1 - 6$ アルキル-カルボニルオキシ基 (例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシなど)、

(ix) 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を 1 ないし 3 個含む 5 ないし 9 員の複素環 (例えば、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリルなど) -チオ基 (例、2-ピリジルチオ) などが好ましい。
25

該 $C_2 - 6$ アルケニル基の置換基としては、例えば、 $C_1 - 4$ アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル) などが好ましい。

上記式〔V〕中、 R^{10} および R^{11} が一緒になって隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環状炭化水素を形成する場合の環状炭化水素としては、例えば飽和または不飽和の環状脂肪族（例えば、シクロアルカン、シクロアルケン、シクロアルカジエン等）およびアリールが挙げられる。該シクロアルカンとしては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン等が挙げられ、中でも、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等の $C_3 - 7$ シクロアルカンが好ましい。該シクロアルケンとしては、例えば、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロブテン、シクロペンテン等の $C_5 - 6$ シクロアルケンが挙げられる。該シクロアルカジエンとしては、例えば、2, 4-シクロペンタジエン、2, 4-シクロヘキサジエン、2, 5-シクロヘキサジエンの $C_5 - 6$ シクロアルカジエンなどが挙げられる。

上記アリールとしては、炭素数6～16の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられ、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環、フェナントレン環、アセナフタレン環等が挙げられ、なかでもベンゼン環、ナフタレン環等の $C_6 - 10$ のアリールが特に好ましい。

R^{10} および R^{11} が一緒になって隣接する炭素原子とともに形成してもよい環状炭化水素の好ましい例として、 $C_3 - 7$ 環状炭化水素が挙げられ、さらに飽和または不飽和の環状脂肪族（例えば、シクロアルカン、シクロアルケン、シクロアルカジエン等）が挙げられ、特にシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン等が挙げられ、中でも、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等の $C_3 - 7$ シクロアルカンが好ましい。

該環状炭化水素が有していてもよい置換基は、前述の「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基と同意義を有する。上記の不飽和の環状脂肪族の置換基としては、オキソ基、ヒドロキシル基が好ましい。

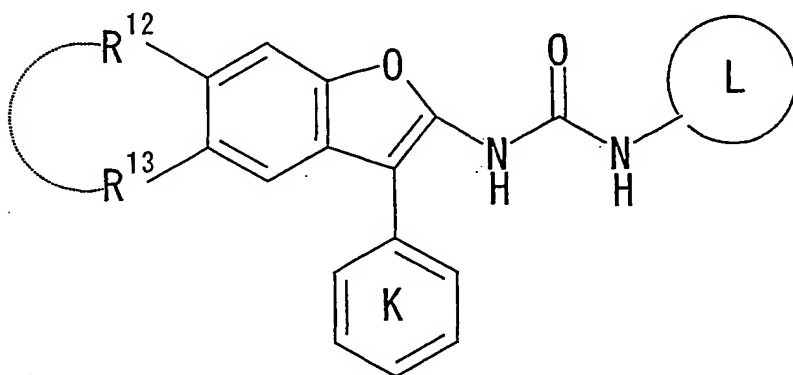
上記式〔V〕中、I環で表される置換基を有していてもよいベンゼン環および置換基を有していてもよいピリジン環、J環で表される置換基を有していてもよい

ベンゼン環および置換基を有していてもよいピリジン環における置換基は、前記 A 環で表される「置換基を有していてもよい環式炭化水素」における置換基と同意義を有する。

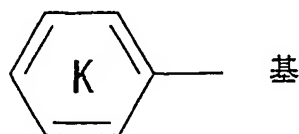
I 環はアルキル基、ハロゲン化アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環が好ましく、 $C_1 - 6$ アルキル基、ハロゲン化 $C_1 - 4$ アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環が特に好ましい。

J 環はハロゲン化アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環が好ましく、ハロゲン化 $C_1 - 4$ アルキル基またはハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環が特に好ましい。

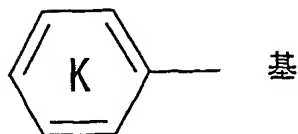
式 [I] で表される化合物またはその塩の好ましい例として、式 [VI]



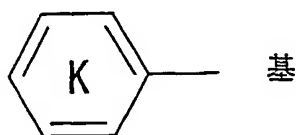
〔式中、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基を、または一緒になって隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環状炭化水素を形成していてもよく、



は置換基を有していてもよいフェニル基（好ましくは、2-クロロフェニル環および2-フルオロフェニル環を除く）を、L 環は置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよいピリジン環を示す。（好ましくは、



がフェニル基の場合、 $R^{1\ 3}$ はメチル基でなく、



が2-メチルフェニル基の場合、 $R^{1\ 3}$ は塩素原子でない。)] で表される化合物またはその塩

5

上記式 [V I] 中、 $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ で表される「置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基」としては、上記 $R^{1\ 0}$ および $R^{1\ 1}$ で表される「置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基」と同様なものが挙げられる。

10

$R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ が一緒になって隣接する炭素原子とともに形成してもよい置換基を有していてもよい環状炭化水素は、上記 $R^{1\ 0}$ および $R^{1\ 1}$ が一緒になって結合する炭素原子とともに形成してもよい「置換基を有していてもよい環状炭化水素」と同意義を有する。

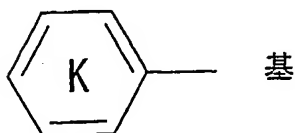
15

$R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ が一緒になって隣接する炭素原子とともに形成してもよい環状炭化水素における環状炭化水素の好ましい例として、 $C_5 - 7$ 環状炭化水素が挙げられ、さらに飽和または不飽和の環状脂肪族（例えば、シクロアルカン、シクロアルケン、シクロアルカジエン等）が挙げられ、特にシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン等が挙げられ、中でも、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等の $C_3 - 7$ シクロアルカンが好ましい。

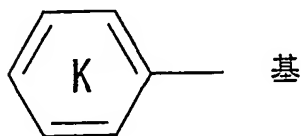
20

$R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ はそれぞれハロゲン原子または $C_1 - 3$ アルキル基が好ましい。

上記式 [V I] 中、



で表される置換基を有していてもよいフェニル基における「置換基」は、上記 I 環で表される置換基を有していてもよいベンゼン環における「置換基」と同意義を有する。



- 5 の好ましい例として、例えば $C_1 - 3$ アルキル基で置換されていてもよいフェニル基が挙げられる。

上記式 [VI] 中、L 環で表される「置換基を有していてもよいベンゼン環および置換基を有していてもよいピリジン環」は、上記 J 環で表される「置換基を有していてもよいベンゼン環および置換基を有していてもよいピリジン環」と同意義を有する。

L 環の好ましい例として、例えば置換されたベンゼン環が挙げられる。該置換基は上記 L 環が有していてもよい置換基と同意義を有する。

式 [I]、[II]、[III]、[IV]、[V] および [VI] で表わされる化合物は遊離体であっても、薬理学的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような塩としては、式 [I]、[II]、[III]、[IV]、

[V] および [VI] で表わされる化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩を形成していてもよい。

式 [I]、[II]、[III]、[IV]、[V] および [VI] で表わされる化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ

酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩を形成してもよい。

式〔I〕、〔I I〕、〔I I I〕、〔I V〕、〔V〕および〔V I〕で表わされる化合物またはその塩はプロドラッグとして用いることもできる。該プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式〔I〕、〔I I〕、〔I I I〕、〔I V〕、〔V〕および〔V I〕で表わされる化合物またはその塩に変換され得る化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして式〔I〕、〔I I〕、〔I I I〕、〔I V〕、〔V〕および〔V I〕で表わされる化合物またはその塩に変化する化合物、胃酸等により加水分解など

5 起こして式〔I〕、〔I I〕、〔I I I〕、〔I V〕、〔V〕および〔V I〕で表わされる化合物またはその塩に変化する化合物をいう。式〔I〕、〔I I〕、〔I I I〕、〔I V〕、〔V〕および〔V I〕で表わされる化合物またはその塩のプロドラッグとしては、式〔I〕、〔I I〕、〔I I I〕、〔I V〕、〔V〕および〔V I〕で表わされる化合物またはその塩がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例、式〔I〕、〔I I〕、〔I I I〕、〔I V〕、〔V〕および〔V I〕で表わされる化合物またはその塩のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など);式〔I〕、〔I I〕、〔I I I〕、〔I V〕、〔V〕および〔V I〕で表わされる化合物またはその塩が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など);式〔I〕、〔I I〕、〔I I I〕、〔I V〕、

10 〔V〕および〔V I〕で表わされる化合物またはその塩がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例、カルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキ

シカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；
等が挙げられる。これらのプロドラッグは自体公知の方法によって式〔I〕、

5 〔I I〕、〔I I I〕、〔I V〕、〔V〕および〔V I〕で表わされる化合物またはその塩から製造することができる。

また、式〔I〕、〔I I〕、〔I I I〕、〔I V〕、〔V〕および〔V I〕で表わされる化合物またはその塩のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的
10 条件で式〔I〕、〔I I〕、〔I I I〕、〔I V〕、〔V〕および〔V I〕で表わされる化合物またはその塩に変化するものであってもよい。

また、式〔I〕、〔I I〕、〔I I I〕、〔I V〕、〔V〕および〔V I〕で表わされる化合物またはその塩は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

また、式〔I〕、〔I I〕、〔I I I〕、〔I V〕、〔V〕および〔V I〕で
15 表わされる化合物またはその塩は同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など）などで標識されていてもよい。

式〔I〕で表される化合物の好ましい例としては、式〔I I〕ないし〔V I〕で表される化合物などの他に、例えば、EPA585.913号、EPA6025
20 98号、特開平6-263736号、特開平6-340647号、特開平8-295667号、WO99-33825などに開示の化合物などが挙げられる。

式〔I〕で表される化合物の中でも、

2-[7-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-
N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド；

25 2-[7-クロロ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド；

2-[7-クロロ-6-メチル-4-(3-メチルフェニル)-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-
N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド；

2-[7-クロロ-6-メチル-4-(3-メチルフェニル)-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-

N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド;

2-[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-
2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] アセトア
ミド;

5 2-[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-
2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル] アセト
アミド;

10 2-[7-クロロ-6-[[4-(4-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル] メチ
ル]-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロ
メチル) フェニル] アセトアミド;

2-[7-クロロ-6-[[4-(4-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル] メチ
ル]-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオ
ロメチル) フェニル] アセトアミド;

15 2-[7-クロロ-6-[[4-(3-メチルフェニル) ピペリジン-1-イル] メチル]-2-オキソ-
4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル) フェニ
ル] アセトアミド;

2-[7-クロロ-6-[[4-(3-メチルフェニル) ピペリジン-1-イル] メチル]-2-オキソ-
4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェ
ニル] アセトアミド;

20 2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(2-メチルフェニル)-2H-クロメン
-3-イル]-N-(2,6-ジメトキシフェニル) アセトアミド;

N-(2,6-ジメトキシフェニル)-N'-[3-(2-メチルフェニル)-6,7-
ジヒドロ-5H-インデノ[5,6-b]フラン-2-イル] 尿素;

25 N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-2-(2-オキソ-4-
フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イ
ル) アセトアミド;

2-[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-
2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル]アセトア
ミド;

- 2-[7-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-
N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド;
- 2-[7-クロロ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド;
- 5 2-(7-クロロ-6-フルオロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド;
- (2E)-3-[3-[7-クロロ-3-[2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル]-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸メチル;
- 10 2-[4-(3-クロロフェニル)-6, 7-ジメチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド;
- 2-[6-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド;
- (2E)-3-[3-[7-クロロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル]-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸エチル;
- 15 (2E)-3-[3-[7-クロロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル]-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸; またはその塩などが好ましく用いられ、なかでも、
- 20 2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(2-メチルフェニル)-2H-クロメン-3-イル]-N-(2, 6-ジメトキシフェニル)アセトアミド;
- N-(2, 6-ジメトキシフェニル)-N'-[3-(2-メチルフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-インデノ[5, 6-b]フラン-2-イル]尿素;
- N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-2-(2-オキソ-4-フェニル-2, 6, 7, 8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル)アセトアミド;
- 25 2-{7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-2H-クロメン-3-イル}-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド;

2-[7-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-
N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド;

2-[7-クロロ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド;

5 2-(7-クロロ-6-フルオロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド;

(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-[2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル]-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸メチル;

10 2-[4-(3-クロロフェニル)-6, 7-ジメチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ 2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド;

2-[6-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド;

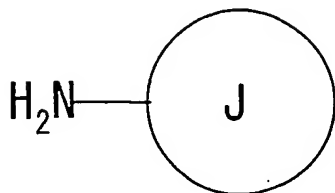
15 (2E)-3-[3-[7-クロロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル]-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸エチル;

(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル]-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸; またはその塩などが好ましく用いられる。

20 式〔I〕で表される化合物およびその塩は、公知化合物ならびに新規化合物を含む。該公知化合物〔I I〕、〔I I I〕および〔I V〕およびこれらの塩は、例えば、EPA 5 8 5 9 1 3号、EPA 6 0 2 5 9 8号、特開平6-2 6 3 7 3 6号などで開示され、これらの公報の開示に従って製造することができる。該上記新規化合物〔V〕および〔V I〕およびこれらの塩は、例えば次の方法によって製造することができる。即ち、化合物〔I〕またはその塩は、化合物〔I I〕、
25 〔I I I〕および〔I V〕を製造できる上記公知方法、化合物〔V〕および〔V I〕を製造できる下記製造法およびそれらの方法に準ずる方法で製造することができる。

化合物〔V〕またはその塩は例えば下式で示されるように、対応するクマリン

酢酸誘導体〔V I I〕、その塩またはそのカルボキシル基の反応性誘導体と式〔V I I I〕

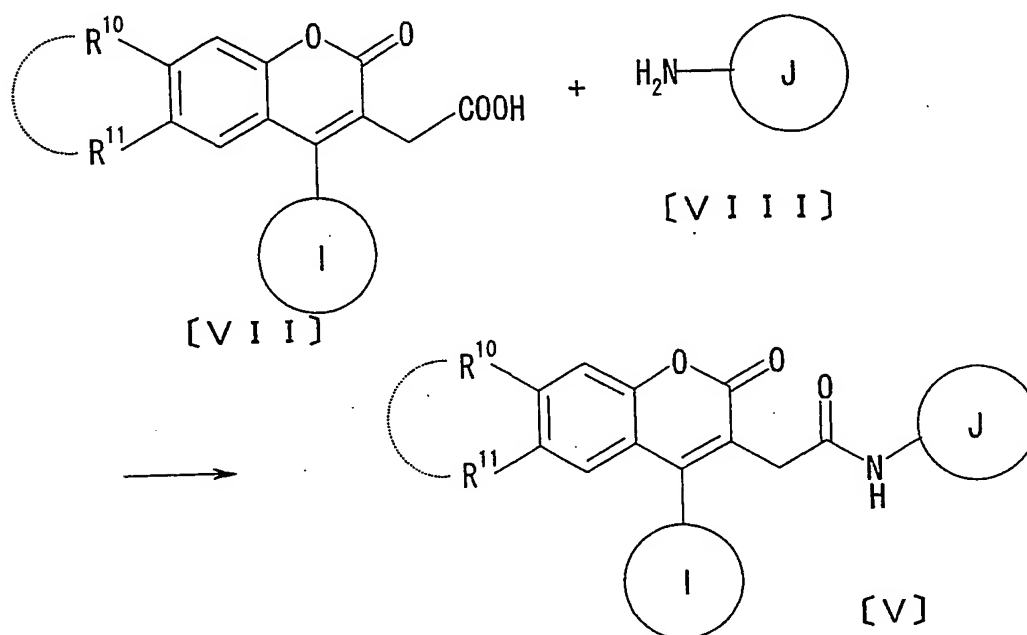


〔式中、記号は前記と同意義を有する。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。該カルボン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハライド（例えば、クロリド、ブロミドなど）、酸無水物、混合酸無水物（例えば、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物、イソブチル炭酸との無水物など）、活性エステル（例えば、ヒドロキシコハク酸イミドとのエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、N-ヒドロキシー5-
 10 ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドとのエステル、p-ニトロフェノールとのエステル、8-オキシキノリンとのエステルなど）などが用いられ、とりわけ酸ハライドが好ましい。

また、化合物〔V〕またはその塩は、クマリン酢酸誘導体〔V I I〕またはその塩と式〔V I I I〕で表される化合物またはその塩をカップリング試薬の存在
 15 下で反応することによっても製造することができる。該カップリング試薬としては、例えばカルボジイミド類（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(2-モルホリン-4-イルエチル)カルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-[4-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル]カルボジイミドなど）、カルボニルジイミダゾール、
 20 N-エチル-5-フェニルイソキサゾリウム-3'-スルホン酸塩、N-エチル-2'-ヒドロキシベンズイソキサゾリウムトリフルオロホウ酸塩、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、2-イソブチルオキシ-1-イソブチルオキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、（ベンゾトリアゾリル-N-ヒドロキシトリスジエチルアミノホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、ジフェニルホスホリルアジド
 25 などが用いられる。さらに、カルボジイミド類は添加物とともに用いると反応を有利に進めることができることがある。該添加物としては、N-ヒドロキシコハ

クイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾロリアジン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸イミド、2-ヒドロキシイミノ-2-シアノ酢酸エチル、2-ヒドロキシイミノ-2-シアノアセトアミドなどが用いられる。

- 5 化合物〔VII〕の塩としては、前記した化合物〔I〕の塩と同様な塩がもちいられる。

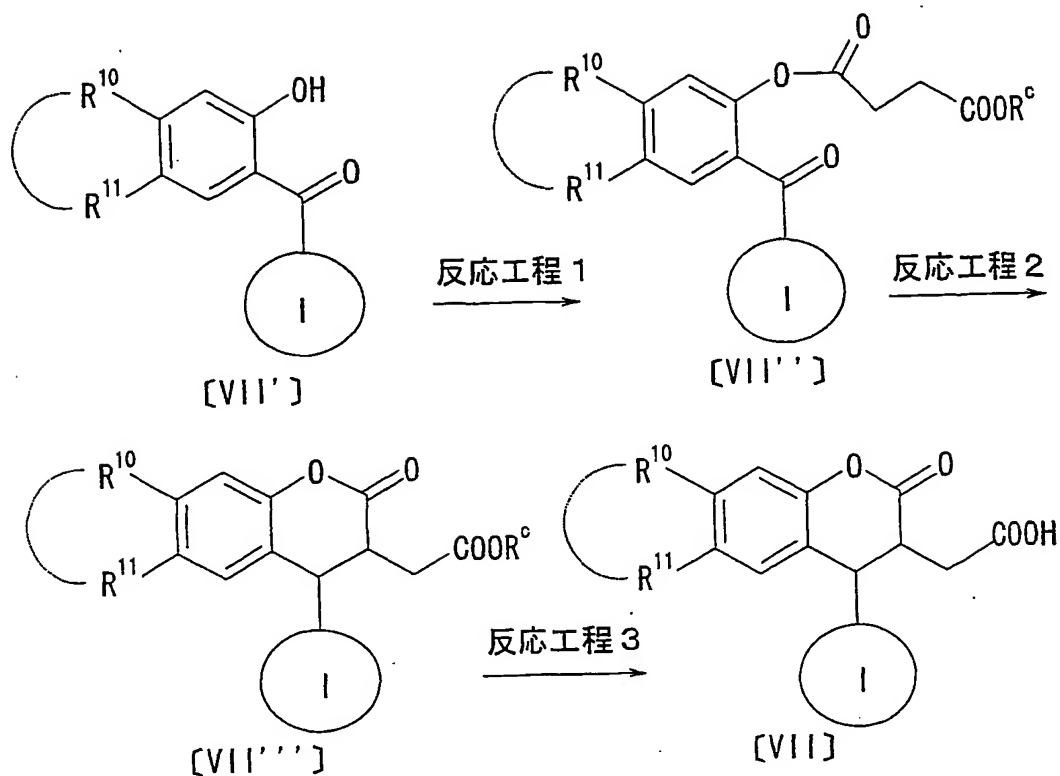


- 10 該反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロルメタン、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミドなどのハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、炭化水素類、芳香族アミン類、アミド類など）中で行われる。本反応は塩基の存在下もしくは非存在下で行なうことができる。反応温度は通常約 -10°C ないし 120°C 、好ましくは約 0°C ないし 100°C である。反応時間は通常約5分ないし48時間好ましくは約0.5ないし24時間である。化合物〔VII〕またはその塩の使用量は化合物〔VII〕またはその塩またはその反応性誘導体1モルに対して約1ないし5モル当量、好ましくは約1ないし3モル当量である。塩基としては例えば
- 15

5 トリエチルアミンなどのアルキルアミン類、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの環状アミン類、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリンなどの芳香族アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩などが
10 用いられ、その使用量は化合物〔VII〕またはその塩1モルに対して約1ないし5モル当量、好ましくは約1ないし3モル当量である。また、本反応において水と混和しない溶媒を用いる場合、反応系に水を適宜の割合で加え2相系で反応させてもよい。カップリング試薬を用いる場合、通常無水条件下で反応を行なうことが好ましい。該カップリング試薬の使用量は化合物〔VII〕またはその塩1モルに対して約1ないし10モル当量、好ましくは約1ないし3モル当量である。さらに添加物を用いる場合、その使用量はカップリング試薬1モルに対して約1ないし5モル当量、好ましくは約1ないし2モル当量である。

15 上記反応で用いられる原料化合物〔VII〕またはその塩は、例えばEPA585913に記載の方法ないしは該方法に準じる方法により得ることができる。

また、原料化合物〔VII〕またはその塩は、下記に示す方法によっても得ることができる。



〔式中、 R^c はアルキル基（メチル、エチル、プロピル、 t -ブチル等）を、
 5 他の記号は前記と同意義を有する。〕

反応工程 1 は、化合物 [VII'] またはその塩とコハク酸モノエステルの反応性
 誘導体とを縮合することによって行われる。

コハク酸モノエステルの反応性誘導体としては、例えばコハク酸モノアルキル
 エステル（例、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル）の酸ハラ
 10 イド（例えば、酸クロリドなど）、が用いられ、特にエチルコハク酸クロリドが
 好ましい。用いられるコハク酸モノエステルの反応性誘導体の量は、通常化合物
 [VII'] またはその塩に対して、当モル量ないし約 10 倍モル量であり、好まし
 くは、当モル量ないし 3 倍モル量用いられる。

該反応は、通常、塩基の存在下有利に行われ、該塩基としては、有機もしくは
 15 無機の塩基が用いられる。有機塩基としては、例えば、3 級アミン類（例えば、
 トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロウンデセンな

ど)などが用いられる。無機塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属；水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属などが用いられる。用いられる塩基の量は、通常化合物〔VII〕またはその塩に対して、当モル量ないし約10倍モル量であり、好ましくは、当モル量ないし3倍モル量用いられる。

該反応は、溶媒中で行うと有利に行うことができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさない溶媒が用いられ、例えば、炭化水素類（例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンなど）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなど）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、アミド類（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなど）、ウレア類（例えば1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジンなど）、ニトリル類（例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなど）などが用いられる。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合して用いることができる。溶媒の使用量は、1グラムの化合物〔VII〕またはその塩に対して通常約1ないし100ミリリットル、好ましくは約10ないし50ミリリットルである。反応温度は、通常約-20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点までが用いられ、約25℃ないし100℃が好ましい。

反応時間は、用いる塩基や反応溶媒の種類、反応温度にもよるが約10分ないし24時間、好ましくは、約20分ないし12時間である。

反応工程2は、化合物〔VII〕を塩基で処理することによって行われる。

該塩基としては、例えば、反応工程1で述べたと同様な塩基が用いられ、用いられる塩基の量は、通常化合物〔VII〕またはその塩に対して、約0.1倍モル量ないし10倍モル量であり、好ましくは、約0.1倍モル量ないし1倍モル量用いられる。

該反応は、溶媒中で行うと有利に行うことができる。溶媒としては、反応に悪

影響を及ぼさない溶媒が用いられ、例えば、炭化水素類（例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンなど）、ハロゲン化炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、クロロホルムなど）、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、アミド類（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなど）、ウレア類（例えば、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジンなど）、ニトリル類（例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなど）などが用いられる。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また必要に応じて2種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合して用いることができる。溶媒の使用量は、10 1グラムの化合物〔VII'〕に対して通常約1ないし100ミリリットル、好ましくは約10ないし50ミリリットルである。反応温度は、通常約20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点までが用いられ、約25℃ないし120℃が好ましい。

反応時間は、塩基や反応溶媒の種類、反応温度にもよるが約30分ないし24時間、好ましくは、約1時間ないし12時間である。

15 また、該反応は、Dien-Starkの脱水装置などによって、反応中に生じる水を除去することによって有利に進めることができる場合がある。

また、反応工程1と反応工程2を一気に行なうこともできる。例えば、コハク酸モノエステルの反応性誘導体として、例えばコハク酸モノアルキルエステル（例、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル）の酸ハライド（例、20 例えば、酸クロリドなど）を、塩基として、例えば、3級アミン類（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロウンデセンなど）などを過剰量用いることによって、化合物〔VII'〕またはその塩から一気化化合物〔VII''〕またはその塩を製造することができる。その際に用いられる酸ハライドの使用量は、通常化合物〔VII'〕またはその塩に対して、約1.5倍モル量ないし10倍モル量であり、好ましくは、約1.5倍モル量ないし3倍モル量用いられる。また、用いられる塩基の量は、通常化合物〔VII'〕またはその塩に対して、約2倍モル量ないし10倍モル量であり、好ましくは、約2倍モル量ないし5倍モル量用いられる。

25 該反応は、溶媒中で行うと有利に行うことができる。溶媒としては、反応に悪

影響を及ぼさない溶媒が用いられ、用いる溶媒の種類および量は、例えば、反応工程 1 と同様である。反応温度は、通常約 20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点までが用いられ、約 25℃ないし 60℃が好ましい。反応時間は、酸ハライドや塩基の種類、反応溶媒の種類、反応温度にもよるが約 30分ないし 24時間、好ましくは、約 30分ないし 4時間である。

反応工程 3 は、化合物 [VII'''] を酸または塩基で処理することによって行われる。

該酸としては、有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）、または無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）を用いることができ、必要に応じて 2 種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合して用いることができる。該塩基としては、例えば水酸化アルカリ金属（例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、炭酸アルカリ金属（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）、炭酸水素アルカリ金属（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）が用いられる。用いられる酸もしくは塩基の量は、通常化合物 [VII'''] に対して、約 1 モル量ないし 100 倍モル量であり、好ましくは、約 1 モル量ないし 10 倍モル量用いられる。

該反応は、溶媒中で行うと有利に行うことができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒が用いられ、例えば、炭化水素類（例えば、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼンなど）、低級アルコール類（例えばメタノール、エタノール、プロパノールなど）、エーテル類（例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、アミド類（例えば N, N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなど）、ウレア類（例えば 1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジンなど）などが用いられる。酸を用いる反応の場合には、上述の酸を溶媒として用いることもできる。これらの溶媒は単独で用いられることもできるし、また、必要に応じて 2 種またはそれ以上の多種類を適当な割合で混合するかもしくは水との混合溶媒としても用いることができる。溶媒の使用量は、1 グラムの化合物 [VII'''] に対して通常約 1 ないし 100 ミリリットル、好ましくは約 10 ないし 50 ミリリットルである。反応温

度は、通常約 -20°C ないし反応に用いる溶媒の沸点までが用いられ、約 15°C ないし 120°C が好ましい。反応時間は、酸や反応溶媒の種類、反応温度にもよるが約10分ないし24時間、好ましくは、約30分ないし12時間である。

5 さらに、オキシ化されたシクロアルカンが縮合したクマリンアミドは、合成の適宜の段階でシクロアルカンが縮合したクマリンアミドを酸化反応に付すことによって合成することもできる。該酸化反応は、酸化剤（例えば、過マンガン酸塩、クロム酸など）を用い、自体公知の方法〔例えば、A. B. スミス三世ら(A. B. Smith, III, et. al.), ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (The Journal of Organic Chemistry) 50巻、3239～3241頁、1985

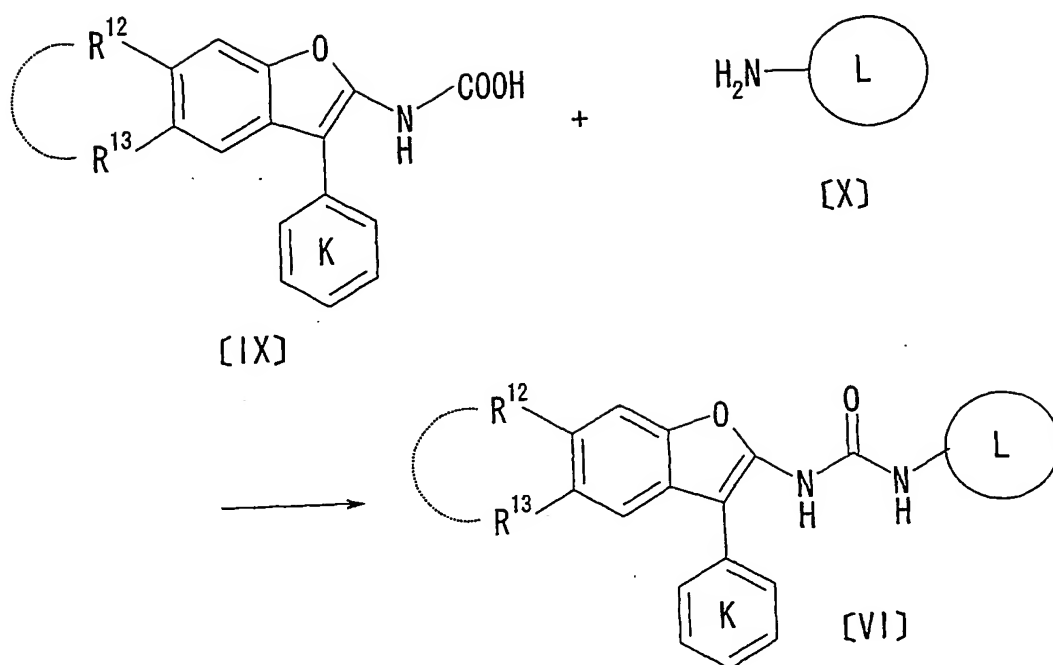
10 年)を用いることによって行われる。

上記反応に用いられる、化合物〔VII'〕、〔VII''〕および〔VII'''〕の塩は、前記化合物〔I〕の塩と同様な塩が用いられる。

また、化合物〔VI〕またはその塩は例えば次の①または②の方法で製造することができる。

15

方法①



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

- 5 式〔IX〕で表わされるカルボン酸またはその塩あるいはその反応性誘導体と式〔X〕またはその塩との反応はアミド結合またはウレア結合の生成反応であり、種々の公知の方法により実施される。たとえば化合物〔IX〕またはその塩（例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムなどのアルカリ金属、アルカリ土類金属との塩等）と化合物〔X〕またはその塩（例えば塩酸、硫酸などの無機酸との塩
- 10 またはメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸などの有機酸との塩等）とを反応させる場合、通常適宜の縮合剤を用いるか、あるいは化合物〔IX〕またはその塩を一旦その反応性誘導体に通じた後化合物〔X〕またはその塩と反応させることが好ましい。かかる縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-（3-ジメチルアミ
- 15 ノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジドなどが用いられる。これら縮合剤を用いるときは、反応に悪影響を及ぼさない溶媒（例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、

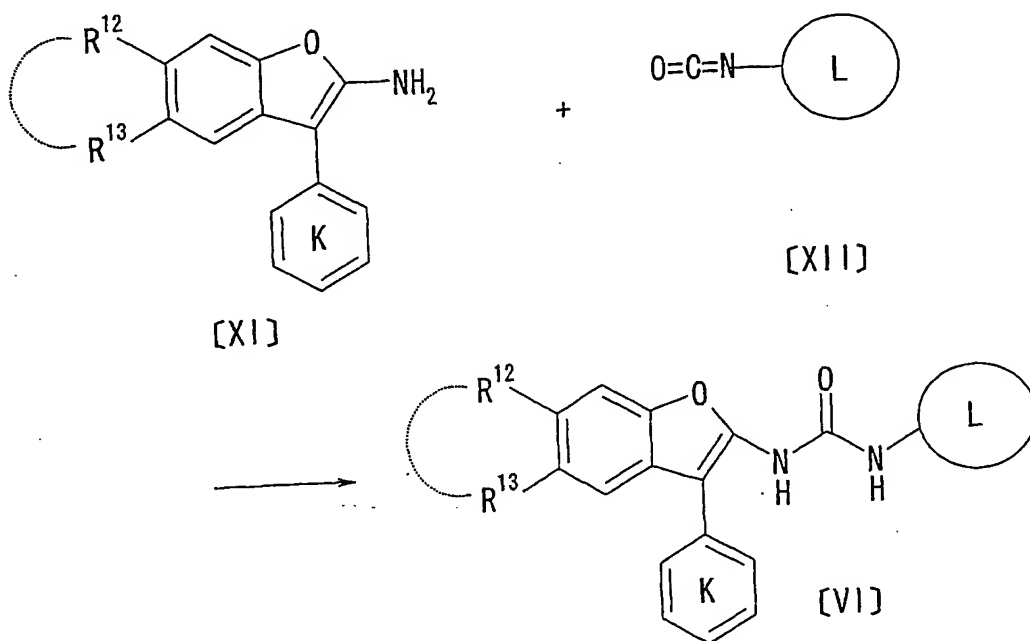
トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等のエーテル類、エステル類、ハロゲン化炭化水素類、炭化水素類、アミド類、スルホキシド類等) 中で有利に行うことができる。本反応は塩基の存在下に反応を促進させてもよく、約 -10°C ないし 100°C 、好ましくは約 0°C ないし 60°C で反応は行われる。反応時間は通常約1ないし96時間、好ましくは約1ないし72時間である。化合物[IX] またはその塩及び縮合剤の使用量は化合物[X] またはその塩1モルに対しそれぞれ約1ないし5モル当量、好ましくは約1ないし3モル当量である。塩基としては例えばトリエチルアミン等のアルキルアミン類、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの環状アミン類等が用いられ、その使用量は化合物[IX] またはその塩1モルに対し約1ないし5モル当量、好ましくは約1ないし3モル当量である。

化合物[IX] の反応性誘導体としては例えば酸ハライド(例えばクロリド、ブロミドなど)、酸無水物、混合酸無水物(例えばメチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物、イソブチル炭酸との無水物など)、活性エステル(例えばヒドロキシコハク酸イミドとのエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールとのエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミドとのエステル、p-ニトロフェノールとのエステル、8-オキシキノリンとのエステルなど)などが用いられる。化合物[IX] またはその塩と化合物[X] の反応性誘導体とを反応させる場合は、通常溶媒(例えばクロロホルム、ジクロルメタン、1,2-ジクロルエタン、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミドなどのハロゲン化炭化水素類、エーテル類、エステル類、炭化水素類、アミド類など)中で行われる。本反応は塩基の存在下反応を促進させてもよい。反応温度は通常約 -10°C ないし 120°C 、好ましくは約 0°C ないし 100°C である。反応時間は通常約0.5ないし48時間好ましくは約1ないし24時間である。化合物[X] またはその塩の使用量は化合物[IX] の反応性誘導体1モルに対して約1ないし5モル当量、好ましくは約1ないし3モル当量である。塩基としては例えばトリエチルアミン等のアルキルアミン類、N-メチルモ

5 ルホリン、ピリジン等の環状アミン類、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン等の芳香族アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属の炭酸水素塩などが用いられ、その使用量は化合物 [IX] またはその反応性誘導体 1 モルに対し約 1 ないし 5 モル当量、好ましくは約 1 ないし 3 モル当量である。また、本反応において水と混和しない溶媒を用いる場合、反応系に適宜の割合で水を加え 2 相系で反応させてもよい。

方法②

10



[式中、各記号は前記と同意義を有する。]

15 本方法はアミン誘導体である化合物 [XI] またはその塩（例、塩酸、硫酸などの鉍酸との塩、またはメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸などの有機酸との塩）とイソシアネート誘導体である化合物 [XII] との反応によりウレア誘導体を生成する方法である。本方法はこれらのイソシアネート体 [XII] と化合物 [XI] またはその塩を

用いる反応ではウレア誘導体が生成する。本反応は溶媒を用いること無く行うこともできるが、溶媒中で行うことも有効である。かかる溶媒は反応をさまたげない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエーテル類(例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなど)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)、エステル類(例、酢酸メチル、酢酸エチルなど)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミドなど)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシドなど)などが好んで用いられる。化合物〔XII〕を塩の形で用いる場合には必要により脱塩剤を添加することにより反応を有利に進行させることができる。この場合、脱塩剤としては例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミン類、ピリジン、ピコリン、N,N-ジメチルアニリンなどの芳香族アミン類などが好んで用いられる。これら脱塩剤の使用量は化合物〔XII〕の塩1モルに対して約1ないし5モル当量、好ましくは約1ないし3モル当量である。反応温度は通常約-10℃ないし180℃、好ましくは約0℃ないし120℃である。反応時間は通常約15分間ないし40時間好ましくは約30分間ないし20時間である。化合物〔XII〕またはその塩の使用量は、化合物〔XI〕またはその塩1モルに対して約1ないし5モル当量、好ましくは約1ないし3モル当量である。

上記反応で用いられる原料化合物〔IX〕、〔XI〕またはそれらの塩は、例えばEPA602598に記載の方法ないしは該方法に準じる方法により得ることができる。

また、前記した化合物〔V〕、〔VI〕またはその塩の製造法の各反応および原料化合物合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、置換基を有していてもよい、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、フェニルカルボニル、 $C_1 - 6$ アルキル-オキシカルボニル(例えば、メトキシカ

ルボニル、エトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、 $C_7 - 10$ アラルキル-カルボニル(例えば、ベンジルカルボニルなど)、トリチル、フタロイルまたはN, N-ジメチルアミノメチレンなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_1 - 6 アルキル-カルボニル(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、 C_1 - 6 アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ホルミル、 C_1 - 6 アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、 C_1 - 6 アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、 $C_7 - 10$ アラルキル(例えば、ベンジルなど)、ホルミル、 C_1 - 6 アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、エチルカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、ベンゾイル、 $C_7 - 10$ アラルキル-カルボニル(例えば、ベンジルカルボニルなど)、ピラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_1 - 6 アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピルなど)、フェニル、 $C_7 - 10$ アラルキル(例えば、ベンジルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

以上の方法によって得られる化合物[V]、[VI]またはそれらの塩は、た

たとえば再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができる。かくして得られる本発明の化合物〔V〕または〔VI〕が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法（例えば、中和など）によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。

本発明における化合物〔I〕、〔II〕、〔III〕、〔IV〕、〔V〕、〔VI〕それらの塩、およびそれらのプロドッグ（以下、本発明の化合物と略記する場合がある）は低毒性で安全であり、リピド・リッチ・プラーク退縮作用を有するので、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、牛、豚、サル、ヒト等）の急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、経皮的冠動脈形成術（PTCA）後の再狭窄、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、動脈硬化症、間歇性跛行、脳卒中（脳梗塞、脳塞栓、脳出血など）、ラクネ梗塞、脳血管性痴呆などの予防または治療に有用であり、脱泡沫化薬として有用である。

更に、新規化合物〔V〕、〔VI〕およびそれらの塩は、公知化合物〔I〕、〔II〕、〔III〕、〔IV〕およびそれらの塩と同様に、ACAT阻害作用（好ましくは、マクロファージのACAT阻害作用、サブタイプ1のACAT阻害作用）を有し、〔I〕、〔II〕、〔III〕、〔IV〕およびそれらの塩と同様低毒性で安全であり、新規化合物〔V〕、〔VI〕それらの塩、およびそれらのプロドッグは、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、牛、豚、サル、ヒト等）の高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、およびこれらに起因する疾患（例えば心筋梗塞等の虚血性心疾患および脳梗塞・脳卒中等の脳血管障害など）に対する安全な予防・治療剤として、公知化合物〔I〕、〔II〕、〔III〕、〔IV〕それらの塩、およびそれらのプロドッグと同様にして用いられる。

その他、本発明に用いられるリピド・リッチ・プラーク退縮物質としては、特開平11-49802号公報、特開平10-147527号公報、特開平10-

147522号公報、特開平10-147519号公報、特開平10-306078号公報、特開平7-149733号公報、特開昭59-231058号公報、特表平8-512046号公報、特表平7-503737号公報、特表平7-503712号公報、特表平6-500337号公報、特表平6-501463号公報、USP5112827、USP5656634、USP5596001、USP5362878、EP523941、EP522887、EP506437、EP501822などに開示されている物質（特に具体的に合成されている物質）を利用することができる。

また、本発明により、リピド・リッチ・プラーク退縮作用を有する化合物またはその塩（好ましくは、本発明の化合物など）を含有してなる動脈硬化巢の進展抑制剤が提供される、かかる進展抑制剤は、HMG-C o A還元酵素阻害剤と組み合わせて用いることが好ましい。

本発明の固体分散体に使用される親水性重合体としては、例えば、水溶性重合体、腸溶性重合体、胃溶性重合体などが用いられ、なかでも腸溶性重合体が好ましく用いられる。

水溶性重合体としては、例えば、①ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のヒドロキシアルキルセルロース；メチルセルロース、エチルセルロース等のアルキルセルロースなどのセルロース誘導体；②ポリビニルドン等のポリアルケニルピロリドン；③ポリエチレングリコール等のポリアルキレングリコールなどが用いられる。

腸溶性重合体としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のヒドロキシアルキルセルロースフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート等のヒドロキシアルキルセルロースアセテートサクシネート；カルボキシメチルエチルセルロース等のカルボキシアルキルセルロース；酢酸フタル酸セルロース；メタアクリル酸コポリマーL-100-55等のアクリル酸エチルおよびメタアクリル酸の共重合体；メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーS等のメタアクリル酸メチルおよびメタアクリル酸の共重合体などが用いられる。

胃溶性重合体としては、例えば、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどが用いられる。

その他、メタアクリル酸コポリマー RL、メタアクリル酸コポリマー RS 等のアクリル酸エチルおよびメタアクリル酸メチルの少量の 4 級アンモニウムグループを含む共重合体、カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、
5 ポリビニルアルコール、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カンテン、ゼラチン、キトサンといった水難溶性ないし不溶性リピド・リッチ・ブランク収縮物質を分散させる親水性重合体を用いられる。これらの親水性重合体は、2 種類以上混合して使用しても良い。

上記した中でも、親水性重合体としては、ヒドロキシアルキルセルロース、アルキルセルロース、ポリアルケニルピロリドン、ポリアルキレングリコール、メタアクリル酸コポリマー、カルボキシメチルセルロースなどが好ましく、特にヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルピロリドン、ヒドロ
15 キシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸コポリマー L、メタアクリル酸コポリマー L-100-55 などが好適である。

本発明の固体分散体は、一般的に医薬品製剤の分野で使用される添加剤を含んでいてもよい。

添加剤としては、製剤素材として慣用されている各種有機、無機担体物質などの薬学的に許容される担体を用いられ、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、シュクロース、有孔デンプン、マンニトール、ケイ酸カルシウム（商品名：フローライト RE）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（商品名：ノイシリン）、軽質無水ケイ酸（商品名：サイリシア）、白糖・デンプン球状顆粒（品名：ノンパレル）、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロース

(商品名：アビセルR C)、ヒドロキシプロピルスターチなどが用いられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

5 結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、メチルセルロース (商品名：メトロース S
10 M)、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、でんぷんグリコール酸ナトリウム、部分アルファー化デンプンなどが用いられる。

滑沢剤としては、例えば、タルク、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、酸化マグネシウムなどが用いられる。

15 界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール (商品名：プルロニック)、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、セタノールなどが用いられる。

20 防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが用いられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが用いられる。

これらの添加剤は、単独で、または2種以上を混合して使用してもよい。

25

本発明の固体分散体は、自体公知の方法を用いて製造できるが、具体的には、例えばスプレードライ法、ロータリーエバポレーション法などの溶媒法；例えば二軸エクストルーダー法などの熔融法；混合粉碎法；超音波成形機などを用いる超音波法などにより製造することができる。

より具体的には、本発明の固体分散体は、下記の溶媒法により製造することができる。

(1) リピド・リッチ・プラーク退縮物質を適当な有機溶媒に溶解し、

(2) この溶液に親水性重合体を加え、

5 (3) 必要に応じて、この懸濁液または溶液に賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を懸濁し、次いで、

(4) この均質な懸濁液から常法、例えばスプレードライ法、ロータリーエバポレーション法などにより、減圧下または常圧下で有機溶媒を溜去する。

10 また、より一層均質な固体分散体を所望する場合には、均質な懸濁液を上記操作法(2)で製造し、次いで逐次下記操作法に付す。

(5) 上記製造法(2)で製造した懸濁液を適当な有機溶媒に溶解し、

(6) 必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を懸濁し、次いで、

15 (7) 有機溶媒を常法、例えばスプレードライ法、ロータリーエバポレーション法などにより、により減圧下または常圧下で溜去する。

上記操作(1)で使用する有機溶媒としては、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質および親水性重合体を溶解しうるものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、モノメトキシエタノール、エチレングリコールモノメチルエーテル等のアルコール；ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジイソブチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコール等のエーテル類；*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、*n*-ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸、プロピオン酸等の有機酸類；酢酸エチル等のエステル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルケトン等のケトン類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；もしくはこれらの適当な比率の混合液などが用いられる。それらの中でも、ケトン類、アルコール類などの低沸点の溶剤が好ましく、

20

25

なかでもアセトン、エタノールなどが好ましい。

処理温度、処理時間などの操作条件は、使用される原料化合物、有機溶媒などによって異なるが、処理温度は通常200℃以下である。

- 5 溶融法では、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質を融点以上に加温して溶融した後、親水性重合体、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤をこれに溶解し、急冷することによって製造することができる。例えば、二軸エクストルーダー法では、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質と親水性重合体、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を物理混合したものを、高圧下で加温することにより水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質を融点以下の温度で溶融させた後、急冷することによって製造することができる。

- 15 混合粉碎法では、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質と親水性重合体、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を物理混合したものを混合粉碎することによって製造することができる。

- 超音波法では、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質と親水性重合体、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を物理混合したものを臼に充填し予成形した後、超音波、例えば超音波成形機を用いて、超音波を照射することにより製造することができる。

- 25 親水性重合体の量は特に限定されず、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質を分散しうる量であればいかなる量でもよい。例えば、親水性重合体と水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質との好適な重量比は、0.01:1から100:1の範囲であればよく、好ましくは0.02:1から50:1、より好ましくは0.1:2から20:1であり、さらに好ましくは0.3:1ないし10:1、より好ましくは1:1ないし10:1であり、特に3~5（特に4）:1が好適である。

添加剤の量は特に限定されないが、添加剤を使用する場合、賦形剤、崩壊剤、

滑沢剤、界面活性剤などの添加剤と水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブ
ラーク退縮物質との好適な重量比は通常0.1 : 1から20 : 1の範囲であれば
よく、好ましくは0.3 : 1ないし10 : 1、さらに好ましくは1 : 1ないし
3 : 1である。

- 5 上記操作（5）で使用する有機溶媒は特に限定されず、例えばクロロホルム、
ジクロロメタンなどのような上記操作法（2）の懸濁液を溶解しうる溶媒であれ
ばいかなる溶媒でもよい。

- 10 本発明の固体分散体は、それ自体経口投与用医薬製剤として使用することがで
き、また常法により細粒剤、微細顆粒、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤などの
医薬製剤とすることもできる。

- 15 本発明の固体分散体を含有する医薬製剤は、所望によっては、上記した添加剤、
具体的には、着色剤、甘味剤、芳香剤、例えばシュクロース、乳糖、デンプン、
結晶性セルロース、合成ケイ酸アンモニウム、ステアリン酸マグネシウム、タル
クなその希釈剤や滑沢剤を経口投与用医薬製剤に混合してもよい。また、製剤表
面をコーティングすることにより徐放性製剤とすることもできる。

通常、リピド・リッチ・ブラーク退縮物質は水難溶性ないし不溶性であるため、
経口投与した場合、投与量のうち実際に血中へ吸収される割合が小さいために、
バイオアベイラビリティが低いという欠点を有している。

- 20 しかし、本発明の固体分散体を上記の種々の投与形態に任意に変化させて製造
した種々の製剤は、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブラーク退縮物質
それ自体の結晶と比して、溶解度、経口吸収性または（および）血液中への吸収
性が著しく改良される。

- 25 このように、本発明は固体分散体は、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッ
チ・ブラーク退縮物質の可溶化が達成され、これにより水難溶性ないし不溶性の
リピド・リッチ・ブラーク退縮物質のバイオアベイラビリティが飛躍的に改良さ
れている。

本発明の固体分散体における水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブラー

ク退縮物質の含有量は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0.1～99% (w/w) である。

本発明の固体分散体における親水性重合体の含有量は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、製剤全量に対して、通常1～99.9% (w/w) である。

5 本発明の固体分散体における添加物の含有量は、剤型、投与方法などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0～99% (w/w)、好ましくは5～20% である。

本発明の医薬製剤における固体分散体の含有量は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0.1～100% (w/w) である。

10 本発明の医薬製剤における添加物の含有量は、剤型、投与方法などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0～99.9% (w/w) である。

また、本発明の固体分散体またはそれを含有する医薬製剤は、これらの疾患の治療において、単独で治療のために使用されてもよく、またはその他の脂質低下薬またはコレステロール低下薬、心筋保護薬、冠動脈疾患治療薬、糖尿病治療薬、15 甲状腺機能低下治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、骨粗鬆症治療薬または慢性腎不全治療薬を含む他の医薬成分と共に使用されてもよく、この場合、これらは経口製剤として投与されることが好ましく、また必要により直腸製剤として坐薬の形態で投与されてもよい。この場合の可能な組み合わせ成分は、例えばフィブ20 ラート類〔例、クロフィブラート、ベザフィブラート、ジェムフィプロジル等〕、ニコチン酸、その誘導体および類縁体〔例、アシピモックスおよびプロブコール〕、胆汁酸結合樹脂〔例、コレステラミン、コレステポール等〕、コレステロール吸収を抑制する化合物〔例、シトステロールやネオマイシン等〕、コレステロール生合成を阻害する化合物〔例、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン等のHMG-C o A還元酵素阻害薬〕、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬25 〔例、NB-598および類縁化合物等〕が挙げられる。

更に別の可能な組合せ成分は、オキシドスクアレンーラノステロールサイクラ一ゼ、例えばデカリン誘導体、アザデカリン誘導体およびインダン誘導体である。

また、糖尿病治療薬〔アクトス、ロジグリダソン、キネダック、ベンフィル、

ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメリンS、イスジリン類〕；甲状腺機能低下症治療薬〔乾燥甲状腺（チレオイド）、レボチロキシナトリウム（チラージンS）、リオチロニジンナトリウム（サイロニン、チロミン）；ネフローゼ症候群治療薬：プレドニゾン（プレドニン）、コハク酸プレドニゾンナトリウム（プレドニン）、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム（ソル・メドロール）、ベタメタゾン（リンデロン）〕；抗凝固療法剤〔ジピリダモール（ベルサンチン）、塩酸ジラゼプ（コメリアン）、チロピジン、クロビドグレル、X a 阻害剤〕；慢性腎不全治療薬〔利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトロン）、アゾセミド（ダイアート）〕、降圧薬（例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナラプリル（レニベース））及びCa拮抗薬（マニジピン）、 α 受容体遮断薬、AII拮抗薬（カンデサルタン）〕などと組み合わせて、投与する際、好ましくは経口投与で使用し得る。

さらに、本発明の化合物が有するリポド・リッチ・プラーク退縮作用から考えて、本発明の化合物は血栓形成の予防および治療に適している。その際それらは単独で、または既知の下記治療薬と組み合わせて、好ましくは経口投与で使用し得る。

血栓形成予防治療薬：血液凝固阻止薬〔例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム（ワーファリン）、X a 阻害薬〕、血栓溶解薬〔例、tPA、ウロキナーゼ〕、抗血小板薬〔例、アスピリン、スルフィンピラゾロ（アンツーラン）、ジピリダモール（ベルサンチン）、チクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、GPIIb/IIIa拮抗薬（レオプロ）〕；冠血管拡張薬：ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤；心筋保護薬：心臓ATP-K用口薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など。

本発明の固体分散体またはそれを含有する医薬製剤におけるこれら他の薬物の

含有量は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、製剤全量に対して、通常 0～95% (w/w) である。

本発明の固体分散体は経口的に、あるいは非経口的に、注射、点滴、吸入法、直腸投入、あるいは局所投与により用いることができ、そのまま、あるいは医薬品組成物の製剤（例えば、粉末、顆粒、錠剤、ピル剤、カプセル剤、注射剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤など）として用いることができる。すなわち少なくとも一つの本発明の固体分散体を単独で、あるいは医薬品として許容される担体（アジュバンド剤、賦形剤、補形剤及び／又は希釈剤など）と混合して用いることができる。

医薬用の組成物は通常の方法に従って製剤化することができる。かかる製剤は通常活性成分を賦形剤、希釈剤、担体等の添加剤と混合／練合することにより製造することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製されうる。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であってよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられうる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も含められる。

直腸投与用の座剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造されることができる。

また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリ

セロール脂肪酸エステル等)と組合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものあげられる。そのような剤型の製剤は、固体分散体と、少なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖(ラクトース)、セルロース糖、マンニトール(D-マンニトール)、マルチトール、デキストラン、デンプン類(例、コーンスターチ)、微結晶セルロース、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又はグリセリド類とを混合及び/又は練合することにより製造することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン酸などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤(例、クロスカルメロースナトリウム)、結合剤(例、ヒドロキシプロピルセルロース)、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤及びピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水及び必要により添加物を含んでいてよい。これら経口用液剤は、固体分散体と不活性希釈剤、及び必要により他の添加剤を混合する等慣用方法に従い製造することができる。経口投与剤では、剤形にもよるが、通常約0.01~99W%、好ましくは約0.1~90W%、通常約0.5~50W%の本発明の固体分散体を配合するのがよい。

ある特定の患者に対する本発明の固体分散体またはそれを含有する医薬製剤の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

、本発明の固体分散体またはそれを含有する医薬製剤に含まれる化合物〔I〕、〔II〕、〔III〕、〔IV〕、〔V〕、〔VI〕もしくはその塩またはプロ

ドラッグは、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、高脂血症予防・治療剤として使用する場合、成人（体重約60kgとして）1日当たりの投与量は、経口剤の場合、有効成分〔I〕として約1～500mg、好ましくは約10～200mgであり、非経口剤の場合、有効成分〔I〕として約0.1～100mg、好ましくは約1～50mg、通常約1～20mgであり、この範囲では何ら毒性は見られない。

さらに、本発明は、

(1) 本発明の固体分散体と併用薬とを組み合わせる薬物（以下、併用剤と略記する）、

(2) 哺乳動物に対して、本発明の固体分散体の有効量と併用薬の有効量とを組み合わせる投与することを特徴とするリピド・リッチ・ブランク退縮方法、および

(3) 哺乳動物に対して、本発明の固体分散体の有効量と併用薬の有効量とを組み合わせる投与することを特徴とする急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、経皮的冠動脈形成術（PTCA）後の再狭窄、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞等の虚血性心疾患、脳梗塞・脳卒中等の脳血管障害または血栓形成の予防・治療方法を提供する。

本発明の固体分散体と併用し得る併用薬としては、例えば、前記した本発明の固体分散体以外の医薬成分やその他の高脂血症治療薬、利尿薬、高血圧症治療薬、心不全治療薬、不整脈治療薬、抗凝血薬、抗血小板薬、糖尿病治療薬、HDL増加薬、不安定プラーク安定化薬、血管拡張薬、血管収縮薬、昇圧薬、抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、免疫調節薬、抗原虫薬、抗潰瘍薬、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗不安薬、抗精神病薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、麻薬拮抗薬、抗腫瘍薬、抗アレルギー薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、骨・カルシウム代謝薬、骨粗鬆症治療薬、関節炎治療薬、抗リウマチ薬、抗喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、腎不全・腎症治療薬、アトピー性皮膚

炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体などが挙げられ、なかでも高脂血症治療薬、利尿薬、高血圧症治療薬、心不全治療薬、不整脈治療薬、抗凝血薬、抗血小板薬、糖尿病治療薬、HDL増加薬、不安定プラーク安定化薬などが好ましい。前記した医薬成分以外の併用薬としては、具体的には、以下のものが挙げられる。

(1) 高脂血症治療薬

HMG-CoA還元酵素阻害薬(例、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチンなど)、フィブラート系薬剤(例、シンフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クリノフィブラート、フェノフィブラートなど)、陰イオン交換樹脂(例、コレステラミドなど)、ニコチン酸製剤(例、ニコモール、ニセリトロール、ニコチン酸トコフェロールなど)、多価不飽和脂肪酸誘導体(例、イコサペント酸エチル、ポリエンフォスファチジルコリン、メリナミドなど)、植物ステロール(例、ガンマーオリザノール、ソイステロールなど)、エラストーゼ、デキストラン硫酸ナトリウム、スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬、2-クロロ-3-[4-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピオン酸エチル[ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン (Chem. Pharm. Bull), 38, 2792-2796 (1990)] など。

(2) 利尿薬

サイアザイド系利尿薬(ベンチルヒドロクロロチアジド、シクロペンチアジド、エチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジドなど)、ループ利尿薬(クロルタリドン、クロフェナミド、インダパミド、メフルシド、メチ克蘭、ソトラゾン、トリバミド、キネタゾン、メトラゾン、フロセミド、メフルシドなど)、カリウム保持性利尿薬(スピロノラクトン、トリウムテレンなど)。

(3) 高血圧治療薬

①交感神経抑制薬

α_2 刺激薬（例、クロニジン、グアナベンズ、グアンファシン、メチルドパなど）、神経節遮断薬（例、ヘキサメトニウム、トリメタファンなど）、シナプス前遮断剤（例、アルサーオキシロン、ジメチルアミノレセルピナート、レシナミン、レセルピン、シロシゴピンなど）、ニューロン遮断薬（例、ベタニジン、グアナチジンなど）、 α_1 遮断薬（例、ブナゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ウラピジルなど）、 β 遮断薬（例、プルプラノロール、ナドロール、チモロール、ニブラジロール、ブニトロロール、インデノロール、ペンブトロール、カルテオロール、カルベジロール、ピンドロール、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール、ラベタロール、アモスラロール、アロチノロールなど）など。

②血管拡張薬

カルシウムチャンネル拮抗薬（例、マニジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベニジピン、アムロジピン、アラニジピンなど）、フタラジン誘導体（例、ブトララジン、カドララジン、エカラジン、ヒドララジン、トドララジンなど）など。

③ACE阻害薬

アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、リジノプリル、テモカプリル、トランドラプリル、キナプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、ベリンドプリルなど。

④AII拮抗薬

ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、フォラサルタンなど。

⑤利尿薬（例えば前述の利尿薬など）

（4）心不全治療薬

強心薬（例、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、プロスチラリジンなど）、 α 、 β 刺激薬（例、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ドパミン、ドカルパミン、ドブタミン、デノパミンなど）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、アムリノン、ミルリノン、塩酸オルプリノンなど）カルシウムチャンネル感受性増強薬（例、ピモベンタンなど）、硝酸薬

(例、ニトログリセリン、硝酸イソソルビドなど)、ACE阻害薬(例えば前述のACE阻害薬など)、利尿薬(例えば前述の利尿薬など)、カルペリチド、ユビデカレノン、ベスナリノン、アミノフィリンなど。

(5) 不整脈治療薬

- 5 ナトリウムチャンネル遮断薬(例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、シベンゾリン、リドカイン、ジフェニルヒダントイン、メキシレチン、プロパフェノン、フレカイニド、ピルジカイニド、フェニトインなど)、
β遮断薬(例、プロプラノロール、アルブレンロール、プフェトロール、オクス
10 プレンロール、アテノール、アセブトロール、メトプロロール、ビソプロロール、
ピンドロール、カルテオロール、アロチロールなど)、カリウムチャンネル遮断
薬(例、アミオダロンなど)、カルシウムチャンネル遮断薬(例、ベラパミル、
ジルチアゼムなど)など。

(6) 抗凝血薬および抗血小板薬

- 15 クエン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路阻害剤、アンチトロ
ンビンIII、ダルテパリンナトリウム、アルガトロバン、ガベキサート、オザク
レルナトリウム、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロス
タジル、ペントキシフィリン、チソキナーゼ、ストレプトキナーゼなど。

(7) 糖尿病治療薬

- 20 スルホニル尿素剤(例、トルブタミド、クロルプロパミド、グリクロピラミド、
アセトヘキサミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリブゾールなど)、ビグ
アナイド剤(例、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミンなど)、α-グルコシダー
ゼ阻害薬(例、ボグリボース、アカルボースなど)、インスリン抵抗性改善薬
(例、ピオグリタゾン、トログリタゾンなど)、インスリン、グルカゴン、糖尿
病性合併症治療薬(例、エパルレスタットなど)など。

25 (8) HDL増加薬

スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬、LPL活性化薬など。

(9) 不安定プラーク安定化薬

MMP阻害薬、キマーゼ阻害薬など。

(10) 血管拡張薬

オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキソベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど。

(11) 血管収縮薬

ドパミン、ドブタミンデノパミンなど。

5 (12) 昇圧薬

ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチンなど。

(13) 抗菌薬

①サルファ剤

10 スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀など。

②キノリン系抗菌薬

15 ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシンなど。

③抗結核薬

20 イソニアジド、エタンブトール（塩酸エタンブトール）、パラアミノサリチル酸（パラアミノサリチル酸カルシウム）、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリンなど。

④抗抗酸菌薬

ジアフェニルスルホン、リファンピシリンなど。

⑤抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ビタラビン、ガンシクロビルなど。

25 ⑥抗HIV薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビルなど。

⑦抗スピロヘータ薬

⑧抗生物質

塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベ
 カシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フ
 ラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、
 ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカ
 5 ルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セフ
 アレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォト
 アム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムア
 キセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフトジジム、セフピラミド、
 セフスロジン、セフメノキシム、セフポドキシムプロキセチル、セフピロム、セ
 10 ファゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、
 セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセ
 フ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサ
 ラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、
 グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティク
 15 ス (J. Antibiotics) , 38, 877-885 (1985)〕など。

(14) 抗真菌薬

- ①ポリエチレン系抗生物質 (例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイ
 シン)
- ②グリセオフルビン、ピロールニトリンなど
- 20 ③シトシン代謝拮抗薬 (例、フルシトシン)
- ④イミダゾール誘導体 (例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾー
 ル、ビホナゾール、クロコナゾール)
- ⑤トリアゾール誘導体 (例、フルコナゾール、イトラコナゾール、アゾール系化
 合物〔2-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒド
 25 ロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロ
 ピル〕-4-〔4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル-
 3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン〕
- ⑥チオカルバミン酸誘導体 (例、トリナフトール)
- ⑦エキノカンジン系誘導体 (例、カスポファンギン、FK-463、V-エキノ

カンシン) など。

(15) 非ステロイド性抗炎症薬

アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナツクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコボラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキシモルフォンまたはその塩など。

(16) ステロイド薬

デキサメサゾン、ヘキサストロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど。

(17) 免疫調節薬

シクロスポリン、タクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロンなど。

(18) 抗原虫薬

メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネなど。

(19) 抗潰瘍薬

メタクロプロミド、塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、

セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テブレノン、プロスタグランジンなど。(20) 鎮咳・去たん薬

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロペラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレプタリン、オキシペテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロペトルファン、塩酸オキシコドン、リン酸ジモルファン、ヒベンズ酸チペピジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸アンブロキシソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステインなど。

(21) 鎮静薬

塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワレリル尿素、抱水クロラール、トリクロホスナトリウムなど。

(22) 麻酔薬

(22-1) 局所麻酔薬

塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシブプロカイン、アミノ安息香酸エチル、オキセサゼイン) など。

(22-2) 全身麻酔薬

①吸入麻酔薬(例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン)、

②静脈麻酔薬(例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ペントバルビタール) など。

(23) 抗不安薬

ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼボキシド、メダゼパム、

オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、プロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジンなど。

(24) 抗精神病薬

5 塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、ブロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカプラミン、スルピリド、ゾテピンなど。

(25) 筋弛緩薬

10 プリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロソキサゾン、エペリゾン、チザニジンなど。

(26) 抗てんかん薬

15 フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼボキシド、トリペタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、パルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど。

(27) 抗うつ薬

20 イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンなど。

(28) 麻薬拮抗薬

レバロルフアン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩など。

(29) 抗腫瘍薬

25 6-O- (N-クロロアセチルカルバモイル) フマギロール、ブレオマイシン、メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナシン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸

5 ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファラン、ズスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸エユープリン、酢酸ブセレリンなど。

(30) 抗アレルギー薬

10 ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アセラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プラシルカスト水和物、セラトロダストなど。

(31) 脂溶性ビタミン薬

- 15 ①ビタミンA類：ビタミンA₁、ビタミンA₂ およびパルミチン酸レチノール
②ビタミンD類：ビタミンD₁、D₂、D₃、D₄ およびD₅
③ビタミンE類：α-トコフェロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロール、ニコチン酸dl-α-トコフェロール
④ビタミンK類：ビタミンK₁、K₂、K₃ およびK₄
⑤葉酸（ビタミンM）など。

20 (32) ビタミン誘導体

 ビタミンの各種誘導体、例えば、5, 6-トランス-コレカルシフェロール、2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1-α-ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタミンD₃ 誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール等のビタミンD₂ 誘導体など。

25 (33) 抗喘息薬

 塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシプレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモ

グリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノン、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、برانلカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチアオン、プロピオン酸ベクロペタゾンなど。

5 (34) 頻尿・尿失禁治療薬

塩酸フラボキサートなど。

(35) アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウムなど。

(36) アレルギー性鼻炎治療薬

10 クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、テルフェナジン、メキタジンなど。

(37) その他

15 ヒドロキシカム、ダイアセリン、メゲストロール酢酸、ニセログリン、プロスタグランジン類など。

本発明の固体分散体と併用薬とを併用すると、例えば、次のような効果を有する。

20 (1) 本発明の固体分散体や併用薬物を単独投与する場合の投与量または副作用を軽減することができる。

(2) 急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、経皮的冠動脈形成術（PTCA）後の再狭窄、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞等の虚血性心疾患、脳梗塞・脳卒中等の脳血管障害または血栓形成などの疾患に対して、相乗的な治療効果が得られる。

25 (3) 急性心筋梗塞、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、末梢動脈閉塞症、経皮的冠動脈形成術（PTCA）後の再狭窄、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、狭心症等の虚血性心疾患、脳梗塞・脳卒中等の脳血管障害または血栓形成などの疾患に伴い発症する種々の疾患に対して、広く治療効果を発揮する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の固体分散体と併用薬の投与時期は限定されず、本発明の固体分散体またはその医薬組成物と併用薬またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の固体分散体と併用薬とが組み合わされていけばよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明の固体分散体と併用薬とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明の固体分散体と併用薬とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の固体分散体と併用薬とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の固体分散体と併用薬とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の固体分散体と併用薬とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の固体分散体またはその医薬組成物；併用薬またはその医薬組成物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の固体分散体または（および）上記併用薬を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等があげられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加

物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

5 抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

本発明の併用剤における本発明の固体分散体と併用薬との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

10 例えば、本発明の併用剤における本発明の固体分散体中の有効成分の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

15 本発明の併用剤における併用薬の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

20 また、本発明の固体分散体および併用薬をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

25 例えば、本発明の固体分散体または併用薬は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、

リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等)、pH調節剤(例、塩酸、水酸化ナトリウム等)、保存剤(例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等)、溶解剤(例、濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(例、プロピレングリコール、白糖等)、無痛化剤(例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等)などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の固体分散体または併用薬を例えば、賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプンなど)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウムなど)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど)又は滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合)および色素(例、ベンガラ、二酸化チタン等)などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の固体分散体または併用薬を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド[例、カカオ脂、ウイテプゾル類(ダイナマイトノーベル社製、ドイツ)など]、中級

脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、

5 アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の固体分散体は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）な

10 どの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

以下に、〔1〕本発明の固体分散体または併用薬の注射剤およびその調製、

15 〔2〕本発明の固体分散体または併用薬の経口投与用徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の固体分散体または併用薬の舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製、〔4〕本発明の併用薬の固体分散体およびその調製について具体的に示す。

〔1〕注射剤およびその調製

20 本発明の固体分散体または併用薬を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の固体分散体または併用薬と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどの

25 アルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

注射剤中の本発明の固体分散体中の有効成分または併用薬の濃度は0.5～50 w/v %、好ましくは3～20 w/v %程度である。また安息香酸塩又は／お

よびサリチル酸塩の濃度は0.5～50 w/v %、好ましくは3～20 w/v %
が好ましい。

また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコル
5 ビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロ
ゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸及びそのア
ルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウ
ム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキス
10 トリン）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息
香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助
剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール
等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常
用いられる割合で配合される。

注射剤はpH調節剤の添加により2～12好ましくは2.5～8.0に調整する
15 のがよい。

注射剤は本発明の固体分散体または併用薬と所望により安息香酸塩又は／およ
びサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより
得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法
と同様に適宜行うことができる。

20 注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅
菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高圧加熱滅
菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製
25 剤としてもよい。

〔2〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

徐放性製剤としては本発明の固体分散体または併用薬を含んでなる核を所望に
より水不溶性物質や親水性ポリマー、腸溶性ポリマーあるいは膨潤性ポリマーな

どの単独の被膜剤あるいはこれらを適宜組み合わせた被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回あるいは2回、好ましくは1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸/メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート/シンナモエチルメタクリレート/アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットNE-30D（メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラブリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーボフィル（calcium polycarbophil）（前記はいずれもBFグツドリッチ社製）、ハイビスワコー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性ポリマーなどの親水性物質を含んでいてもよく、該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース

5 ナトリウムなどのヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

腸溶性ポリマーとしてはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のヒドロキシアルキルセルロースフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート等のヒドロキシアルキルセルロースアセテートサクシネート；カルボキシメチルエチルセルロース等のカルボキシアルキルセルロース；酢酸フタル酸セルロース；メタアクリル酸コポリマーL-100-55等のアクリル酸エチルおよびメタアクリル酸の共重合体；メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーS等のメタアクリル酸メチルおよびメタアクリル酸の

10 共重合体などが用いられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90% (w/w)、好ましくは約35ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約40ないし75% (w/w)、腸溶性ポリマーあるいは膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w)以下、好ましくは約5～約40% (w/w)、さらに好ましくは約5～約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w)は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

20

徐放性製剤の被覆剤としては上記水不溶性物質、腸溶性ポリマーあるいは膨潤性ポリマー、親水性物質の組み合わせの他に、たとえばパラフィン、硬化油、トリグリセライド、モノグリセライド、ステアリン酸、ステアリルアルコール、カルナバロウ、ポリグリセリン脂肪酸エステルなどのワックス類を単独あるいは組み合わせて被覆剤としてもよい。被覆量は核に対して1～90%、好ましくは5

25

－50％である。

徐放性製剤は、以下に例示するように本発明の固体分散体または併用薬を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

I. 薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される本発明の固体分散体または併用薬を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000 μm 、さらに好ましくは約500ないし約1,400 μm である。核が細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約75ないし500 μm 、さらに好ましくは約120ないし約350 μm である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、本発明の固体分散体または併用薬に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の固体分散体または併用薬含量は、約0.5ないし約95％（w/w）、好ましくは約5.0ないし約80％（w/w）、さらに好ましくは約30ないし約70％（w/w）である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニックF68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム(ECG505)、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン（クロスポビドン）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース

が好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

5

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、本発明の固体分散体または併用薬あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100 μm ないし約1,500 μm であるものが好ましい。

10

15

核に含まれる固体分散体または併用薬と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに好ましくは約2ないし約8% (w/w) である。

20

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

25

II. 核の被膜剤による被覆

前記 I で得られた核を、前記水不溶性物質及び pH 依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により

被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

5 被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約1ないし約90%（w/w）、好ましくは約5ないし約50%（w/w）、さらに好ましくは約5ないし35%（w/w）である。

10 被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。
15 このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

20 噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪
25 酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。徐放性製剤は、疎水性物質を基剤とするマトリックス型の徐放剤とすることができる。例えば本発明の固体分散体あるいは併用薬が疎水性物質中に分散した錠剤、

顆粒、細粒あるいは粉末などが考えられる。疎水性物質としてはパラフィン、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、硬化綿実油などの硬化油、トリグリセライド、モノグリセライド、ステアリン酸などの高級脂肪酸、ステアリルアルコールなどの高級脂肪族アルコール、カルナバロウ、テトラグリセリンペンタステアレート、テトラグリセリンヘキサベヘネートのポリグリセリン脂肪酸エステル等を単独あるいは組み合わせて単体とし本発明の固体分散体あるいは併用薬を分散させて徐放性製剤とする。調製方法としては熔融造粒、スプレードライ、スプレーチリング法などにより調製することができる。徐放性製剤中の本発明の固体分散体あるいは併用薬の含量は1-90%、好ましくは20-60%である。このようにして得られた徐放性製剤はさらに保護コーティングを施してもよい。さらに必要であれば徐放性のコーティング剤をコーティングすることもできる。このようにして得られた徐放性製剤をカプセルなどに充填してもよい。

徐放性製剤としては、本発明の固体分散体あるいは併用薬を腐食性ポリマー中に分散させて例えばマトリックスタイプの徐放性錠剤を調製することもできる。腐食性ポリマーとしてはメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース、ポリエチレンオキサイド類、アクリル酸ポリマー類などを単独あるいは組み合わせてマトリックス担体とし固体分散体あるいは併用薬と混合し例えば直打によりマトリックス錠を得ることができる。徐放性製剤中の本発明の固体分散体あるいは併用薬の含量は1-90%、好ましくは20-60%である。このようにして得られたマトリックス錠をさらにコーティングしてもよい。

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビスルPH101など）、粉糖、

グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4 w/w%、好ましくは約20～約98.5 w/w%、さらに好ましくは約30～約97 w/w%である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村産業製、エキスポタブ）、部分 α 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30 w/w%、好ましくは約0.5～約15 w/w%である。

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。

このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本

アエロジル)、界面活性剤(例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など)、着色剤(例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類)、必要ならば、矯味剤(例えば、甘味剤、香料など)、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、バーチカルグラニュレーター、万能練合機(畑鉄工所製)、流動層造粒機FD-5S(パウレック社製)等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。混合はローラーコンパクター、打錠機等で圧縮した後、粉碎することによっても造粒することができ、必要なら賦形剤を加えた後直接打錠することにより成型とすることができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤(例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等)に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

[3] 舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠(フィルム)であってもよい。

舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の固体分散体または併用薬と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために β -シクロデキストリン又は β -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊剤は、本発明の固体分散体または併用薬と賦形剤とを自公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の固体分散体または併用薬および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の固体分散体または併用薬と、本発明の固体分散体または併用薬とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の固体分散体または併用薬を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の固体分散体または併用薬に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ (psyllium) 種子タンパクなどの動物性タンパク類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形成の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の固体分散体または併用薬の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすることができる。

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラール社 (E. I. du Pont de Nemours and Company) のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、ティリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキスト

リン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本発明の固体分散体中の有効成分または併用薬を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）本発明の固体分散体または併用薬の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バッカルなど）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 β -シクロデキストリン又は β -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

〔4〕本発明の併用薬の固体分散体およびその調製

本発明の併用薬が水難溶性ないし不溶性である場合は、固体分散体（例、水難溶性ないし不溶性の薬物および親水性重合体を含有する固体分散体など）として製剤化してもよい。

ここで、「固体分散体」とは、例えば、熔融法、溶媒法または熔融-溶媒法等により調整され得る、固体状態で不活性な担体（例、親水性重合体など）またはそのマトリックス中に1種または2種以上の活性成分（好ましくは、非晶形の活性成分）が分散したもの（J. Pharm. Sci., Vol. 60, 1281-1302, 1971）をいう。

また、固体分散体の平均粒径は、特に限定されないが、通常、下限は約0.0

5 μm 以上、好ましくは約0.1 μm 以上、より好ましくは約1 μm 以上、さらに好ましくは3 μm よりも大きいサイズであり、上限は約30 μm 以下、好ましくは約100 μm 以下、より好ましくは約50 μm 以下、さらに好ましくは約10 μm 以下である。

該固体分散体に使用される親水性重合体としては、例えば、水溶性重合体、腸溶性重合体、胃溶性重合体などが用いられ、なかでも腸溶性重合体が好ましく用いられる。

5 水溶性重合体としては、例えば、①ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のヒドロキシアルキルセルロース；メチルセルロース、エチルセルロース等のアルキルセルロースなどのセルロース誘導体；②ポリビニルドン等のポリアルケニルピロリドン；③ポリエチレングリコール等のポリアルキレングリコールなどが用いられる。

10 腸溶性重合体としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のヒドロキシアルキルセルロースフタレート；ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート等のヒドロキシアルキルセルロースアセテートサクシネート；カルボキシメチルエチルセルロース等のカルボキシアルキルセルロース；酢酸フタル酸セルロース；メタアクリル酸コポリマーL-100-55等のアクリル酸エチルおよびメタアクリル酸の共重合体；メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーS等のメタアクリル酸メチルおよびメタアクリル酸の共重合体などが用いられる。

15 胃溶性重合体としては、例えば、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどが用いられる。

20 その他、メタアクリル酸コポリマーRL、メタアクリル酸コポリマーRS等のアクリル酸エチルおよびメタアクリル酸メチルの少量の4級アンモニウムグループを含む共重合体、カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カンテン、ゼラチン、キトサンといった水難溶性ないし不溶性薬物を分散させうる親水性重合体を用いられる。これらの親水性重合

体は、2種類以上混合して使用しても良い。

上記した中でも、親水性重合体としては、ヒドロキシアルキルセルロース、アルキルセルロース、ポリアルケニルピロリドン、ポリアルキレングリコール、メ
5 タアクリル酸コポリマー、カルボキシメチルセルロースなどが好ましく、特にヒ
ドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルピロリドン、ヒドロ
キシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアク
リル酸コポリマーLなどが好適である。

10 上記固体分散体は、一般的に医薬品製剤の分野で使用される添加剤を含んでい
てもよい。

添加剤としては、製剤素材として慣用されている各種有機、無機担体物質などの
薬学的に許容される担体が用いられ、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、界面
15 活性剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、
甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプ
ン、結晶セルロース、シュクロース、有孔デンプン、マンニトール、ケイ酸カル
シウム（商品名：フローライトRE）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（商
品名：ノイシリン）、軽質無水ケイ酸（商品名：サイリシア）、白糖・デンプン
20 球状顆粒（品名：ノンパレル）、結晶セルロース・カルボキシメチルセルロース
（商品名：アビセルRC）、ヒドロキシプロピルスターチなどが用いられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸
カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、
25 デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル
ロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、
カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カル
ボキシメチルスターチナトリウム、メチルセルロース（商品名：メトロースS

M)、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、でんぷんグリコール酸ナトリウム、部分アルファー化デンプンなどが用いられる。

5 滑沢剤としては、例えば、タルク、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、酸化マグネシウムなどが用いられる。

界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール（商品名：プルロニック）、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、セタノールなどが用いられる。

10 防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが用いられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが用いられる。

15 これらの添加剤は、単独で、または2種以上を混合して使用してもよい。

上記固体分散体は、自体公知の方法を用いて製造できるが、具体的には、例えばスプレードライ法、ロータリーエバポレーション法などの溶媒法；例えば二軸エクストルーダー法などの溶融法；混合粉碎法；超音波成形機などを用いる超音波法などにより製造することができる。

20 より具体的には、上記固体分散体は、下記の溶媒法により製造することができる。

（1）活性成分を適当な有機溶媒に溶解し、

（2）この溶液に親水性重合体を加え、懸濁液を調製し、

25 （3）必要に応じて、この懸濁液または溶液に賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を懸濁し、次いで、

（4）この均質な懸濁液から常法、例えばスプレードライ法、ロータリーエバポレーション法などにより、減圧下または常圧下で有機溶媒を溜去する。

また、より一層均質な固体分散体を所望する場合には、均質な懸濁液を上記工

程（２）で調製し、次いで逐次下記工程に付す。

（５）上記工程（２）で調製した懸濁液を適当な有機溶媒に溶解し、

（６）必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を懸濁し、次いで、

- ５ （７）有機溶媒を常法、例えばスプレードライ法、ロータリーエバポレーション法などにより、により減圧下または常圧下で溜去する。

- 10 上記工程（１）で使用する有機溶媒としては、水難溶性ないし不溶性の活性成分および親水性重合体を溶解しうるものであれば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、モノメトキシエタノール、エチレングリコールモノメチルエーテル等のアルコール；ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジイソブチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコール等のエーテル類； n -ヘキサン、シクロヘキサン、 n -ヘプタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸、プロピオン酸等の有機酸類；酢酸エチル等のエステル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルケトン等のケトン類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；
15 もしくはこれらの適当な比率の混合液などが用いられる。それらの中でも、ケトン類、アルコール類などの低沸点の溶剤が好ましく、なかでもアセトン、エタノールなどが好ましい。

処理温度、処理時間などの操作条件は、使用される原料化合物、有機溶媒などによって異なるが、処理温度は通常 200°C 以下である。

- 25 熔融法では、水難溶性ないし不溶性の活性成分を融点以上に加温して熔融した後、親水性重合体、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤をこれに溶解し、急冷することによって製造することができる。例えば、二軸エクストルーダー法では、水難溶性ないし不溶性の活性成分と親水性重合体、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を

物理混合したものを、高圧下で加温することにより水難溶性ないし不溶性の活性成分を融点以下の温度で熔融させた後、急冷することによって製造することができる。

5 混合粉碎法では、水難溶性ないし不溶性の活性成分と親水性重合体、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を物理混合したものを混合粉碎することによって製造することができる。

10 超音波法では、水難溶性ないし不溶性の活性成分と親水性重合体、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、滑沢剤および界面活性剤のような添加剤を物理混合したものを臼に充填し予成形した後、超音波、例えば超音波成形機を用いて、超音波を照射することにより製造することができる。

15 親水性重合体の量は特に限定されず、水難溶性ないし不溶性の活性成分を分散しうる量であればいかなる量でもよい。例えば、親水性重合体と水難溶性ないし不溶性の活性成分との好適な重量比は、0.01 : 1 から 100 : 1 の範囲であればよく、好ましくは0.02 : 1 から 50 : 1、より好ましくは0.1 : 2 から 20 : 1 であり、さらに好ましくは0.3 : 1 ないし 10 : 1、より好ましくは1 : 1 ないし 10 : 1 であり、特に3~5（特に4） : 1 が好適である。

20 添加剤の量は特に限定されないが、添加剤を使用する場合、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、界面活性剤などの添加剤と水難溶性ないし不溶性の活性成分との好適な重量比は通常0.1 : 1 から 20 : 1 の範囲であればよく、好ましくは0.3 : 1 ないし 10 : 1、さらに好ましくは1 : 1 ないし 3 : 1 である。

上記工程（5）で使用する有機溶媒は特に限定されず、例えばクロロホルム、ジクロロメタンなどのような上記工程（2）の懸濁液を溶解しうる溶媒であればいかなる溶媒でもよい。

25 上記固体分散体は、それ自体経口投与用医薬製剤として使用することができ、また常法により細粒剤、微細顆粒、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤などの医薬製剤とすることもできる。

上記固体分散体を含む医薬製剤は、所望によっては、上記した添加剤、具

体的には、着色剤、甘味剤、芳香剤、例えばシュクロース、乳糖、デンプン、結晶性セルロース、合成ケイ酸アンモニウム、ステアリン酸マグネシウム、タルクなその希釈剤や滑沢剤を経口投与用医薬製剤に混合してもよい。また、製剤表面をコーティングすることにより徐放性製剤とすることもできる。

- 5 通常、水難溶性ないし不溶性の活性成分は、経口投与した場合、投与量のうち実際に血中へ吸収される割合が小さいために、バイオアベイラビリティが低いという欠点を有している。

- 10 しかし、上記固体分散体を上記の種々の投与形態に任意に変化させて製造した種々の製剤は、水難溶性ないし不溶性の活性成分それ自体の結晶と比して、溶解度、経口吸収性または（および）血液中への吸収性が著しく改良される。

このように、上記固体分散体は、水難溶性ないし不溶性の活性成分の可溶化が達成され、これにより水難溶性ないし不溶性の活性成分のバイオアベイラビリティが飛躍的に改良されている。

- 15 上記固体分散体における水難溶性ないし不溶性の活性成分の含有量は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0.1～99%（w/w）である。

上記固体分散体における親水性重合体の含有量は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、製剤全量に対して、通常1～99.9%（w/w）である。

- 20 上記固体分散体における添加物の含有量は、剤型、投与方法などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0～99%（w/w）である。

本発明の医薬製剤における上記固体分散体の含有量は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0.1～100%（w/w）である。

- 25 本発明の医薬製剤における添加物の含有量は、剤型、投与方法などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0～99.9%（w/w）である。

本発明の併用剤の投与量は、活性成分の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、高脂血症の患者（成人、体重約6

0 kg) 一人あたり、通常、本発明の固体分散体中の有効成分として、それぞれ
1日約0.01~約1000mg/kg、好ましくは約0.01~約100mg/kg、
より好ましくは約0.1~約100mg/kg、とりわけ約0.1~約50mg
/kgを、なかでも約1.5~約30mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投
与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記
投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある
場合もある。

併用薬は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能
である。併用薬としての一投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体
重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種
類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経
口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001~2000mg、好ましくは約
0.01~500mg、さらに好ましくは、約0.1~100mg程度であり、こ
れを通常1日1~4回に分けて投与する。

本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬を
先に投与した後、本発明の固体分散体を投与してもよいし、本発明の固体分散体
を先に投与し、その後で併用薬を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、
時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬を
先に投与する場合、併用薬を投与した後1分~3日以内、好ましくは10分~1
日以内、より好ましくは15分~1時間以内に本発明の固体分散体を投与する方
法が挙げられる。本発明の固体分散体を先に投与する場合、本発明の固体分散体
を投与した後、1分~1日以内、好ましくは10分~6時間以内、より好ましく
は15分から1時間以内に併用薬を投与する方法が挙げられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬約0.
001~200mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形され
た本発明の固体分散体中の有効成分 約0.005~100mg/kgを1日量と
して経口投与する。

以下に実施例、製剤例、実験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

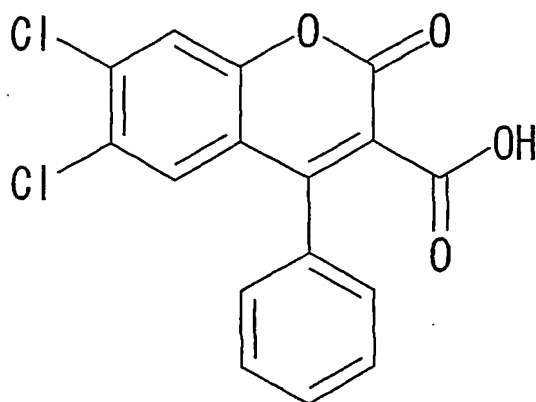
¹ HNMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ200 (200MHz) 型スペクトルメーターで測定し、全 δ 値をppmで示した。混合溶媒において示した数値は、特に断らない限り各溶媒の容量混合費である。％は、特に断らない限り重量％を意味する。またシリカゲルクロマトグラフィにおける溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。本明細書中における室温 (常温) とは約20℃から約30℃の温度を表す。

なお実施例中の各記号は次の意味を表す。

AcOEt : 酢酸エチル, Me : メチル, Et : エチル, THF : テトラヒドロフラン, IPE : イソプロピルエーテル, Et₂O : ジエチルエーテル, decomp. : 分解, s : シングレット, d : ダブルレット, t : トリプレット, q : クアルテット, dd : ダブルダブルレット, dt : ダブルトリプレット, m : マルチプレット, br : 幅広い, J : カップリング定数, Py : ピリジン, DBU : ジアザビシクロウンデセン, DMF : ジメチルホルムアミド, DPPA : ジフェニルホスホリルアジド, hex : ヘキサン, Ac : アセチル, Ph : フェニル, Ts : トシル, mCPBA : メタクロロ過安息香酸, ^tBu : tert-ブチル

参考例A1

6,7-ジクロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-カルボン酸の合成



(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)(フェニル)メタノン (1.5 g)、マロ

ン酸ジエチル (1.28 ml) およびDBU (0.25 ml) の混合物を170℃で30分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、水、1規定塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (担体: シリカゲル、展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン=1:9) にて精製した。得られた6,7-ジクロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-カルボン酸エチルの粗製品を酢酸 (10 ml) および濃塩酸 (5 ml) に溶解し、1時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をTHF (10 ml) および酢酸エチル (50 ml) の混合溶媒に溶解した後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶にて精製して表題化合物 (0.65 g、収率34%) を得た。

融点: 233-234℃.

NMR (CDCl₃) δ : 7.29-7.40 (3H, m), 7.48-7.58 (4H, m).

IR (KBr): 3400-2400, 1748, 1717 cm⁻¹.

元素分析: C₁₆H₈O₄Cl₂ として

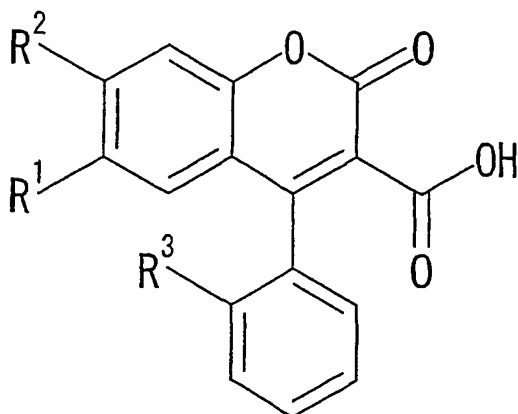
計算値 (%): C: 57.34, H: 2.41,

実測値 (%): C: 57.30, H: 2.50.

参考例A 2~6

参考例A 1と同様にして〔表1〕の化合物を得た。

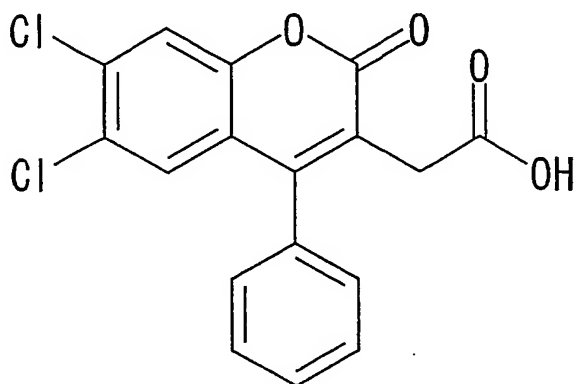
〔表1〕



参考例 A 番号	R ¹	R ²	R ³	収率 (%)	融点(°C) (再結晶溶媒)
2	Cl	Me	H	63	227—228 (AcOEt)
3	Cl	Me	Me	58	226—227 (AcOEt)
4	Me	Me	H	81	205—206 (AcOEt)
5	Me	Me	Me	27	222—223 (AcOEt)
6	(CH ₂) ₄		H	7	92—93 (AcOEt)

参考例 A 7

(6,7-ジクロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)酢酸の合成



- 5 6,7-ジクロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-カルボン酸 (0.8 g) のTHF (10 ml) 溶液にDMF (1滴) およびオキサリルクロリド (0.31 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮したのち得られた残渣をTHF (10 ml) に溶解し、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (1.68 g) および水酸化カリウム (3.0 g) から調製したジアゾメタンのエーテル (30m
- 10 1) 溶液を滴下した。発泡が収まったのち反応液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール (50ml) に溶解し、酸化銀 (0.3 g) を加えて30分加熱還流した。不溶物を濾去したのち濾液を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (担体: シリカゲル、展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン=1:4) にて精製した。得られた(6,7-ジクロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)酢酸メチルの粗製品を酢酸 (5 ml) および濃塩酸 (2.5 ml) に溶解し、1
- 15 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をTHF (10 ml) および酢酸エチル (50 ml) の混合溶媒に溶解したのち、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。硫酸マグネシウムに

て乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶にて精製して表題化合物 (0.52 g、収率62%) を得た。

融点: 222–223°C.

NMR (CDCl₃) δ : 3.43 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.20–7.36 (2H, m), 7.50–7.64 (4H, m.).

IR (KBr): 3400–2400, 1725, 1599 cm⁻¹.

元素分析: C₁₇H₁₀O₄Cl₂ · 0.3H₂Oとして

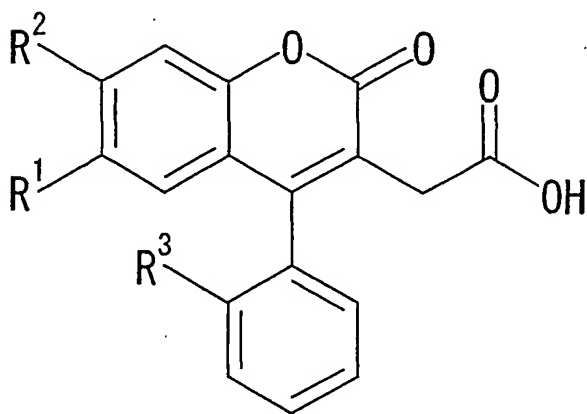
計算値 (%): C:57.59, H:3.01,

実測値 (%): C:57.44, H:2.99.

参考例A 8～12

参考例A 7と同様にして〔表2〕の化合物を得た。

〔表2〕

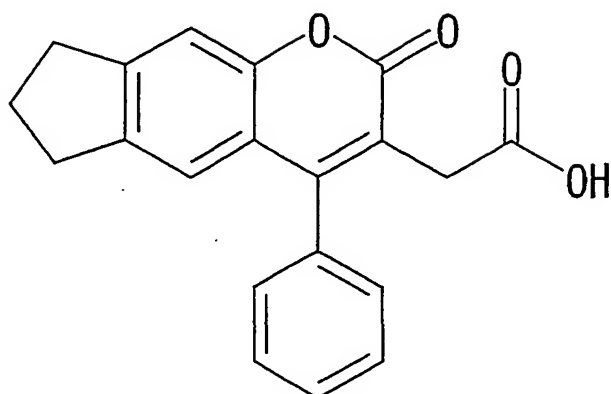


参考例A 番号	R ¹	R ²	R ³	収率 (%)	融点(°C) (再結晶溶媒)
8	Cl	Me	H	50	216–217 (AcOEt)
9	Cl	Me	Me	45	204–205 (AcOEt)
10	Me	Me	H	43	228–229 (AcOEt)
11	Me	Me	Me	49	205–206 (AcOEt)
12	(CH ₂) ₄		H	52	196–197 (AcOEt)

参考例A 13

(2-オキソ-4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3

ーイル)酢酸の合成



(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)(フェニル)メタノン
(1.0 g) およびトリエチルアミン (0.98 ml) のTHF (20 ml) 溶液に0℃にてエ
チルコハク酸クロリド (0.55 ml) を加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え生
成物を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を1規定塩酸および飽和塩化ナトリウム
水溶液で順次洗浄し硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得
られた残渣をトルエン (10 ml) に溶解し、DBU (0.25 ml) を加えて2.5時間加
熱還流した。冷却後反応液に酢酸エチル (60 ml) を加えて希釈し、水、1規定
塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾
燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (担体: シリカ
ゲル、展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン=1:2) にて精製した。得られた(2-オ
キソ-4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イ
ル)酢酸エチルの粗製品を酢酸 (20 ml) および濃塩酸 (10 ml) に溶解し、1時
間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をTHF (5 ml) および
酢酸エチル (50 ml) の混合溶媒に溶解したのち、水、飽和炭酸水素ナトリウム
水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。硫酸マグネシウムにて
乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから
再結晶にて精製して表題化合物 (0.95 g、収率70%) を得た。

融点: 216-218°C.

NMR (CDCl₃) δ: 2.09 (2H, m), 2.81 (2H, d, J=7 Hz), 2.99 (2H, d, J=7 Hz),
3.41 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.20-7.30 (3H, m), 7.50-7.60 (3H, m).

IR (KBr): 3400-2400, 1714, 1622 cm⁻¹.

元素分析 : $C_{20}H_{16}O_4$ として

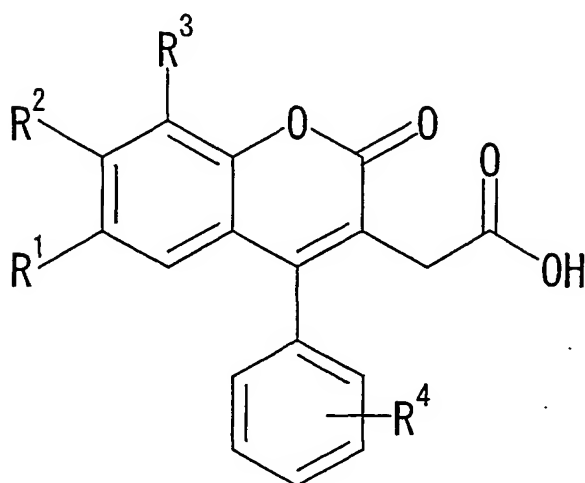
計算値 (%) : C:74.99, H:5.03,

実測値 (%) : C:74.75, H:5.13.

5 参考例A14～20

参考例A13と同様にして〔表3〕の化合物を得た。

〔表3〕

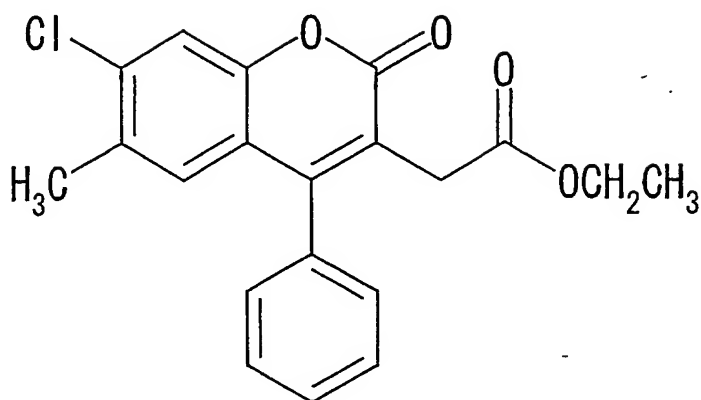


参考例A 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	収率 (%)	融点(℃) (再結晶溶媒)
14	Cl	Cl	Cl	H	13	244-246 (AcOEt)
15	F	F	H	H	64	164-166 (IPE)
16	Me	Cl	H	H	65	222-224 (AcOEt)
17	(CH ₂) ₃		H	3-Me	63	183-184 (AcOEt)
18	(CH ₂) ₃		H	4-Me	81	231-233 (AcOEt)
19	(CH ₂) ₃		H	3,4-di-Me	70	193-194 (AcOEt)
20	(CH ₂) ₃		H	4-F	86	231-234 (AcOEt)

10 参考例A21

2-(7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)

酢酸エチルの合成



(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)(フェニル)メタノン (5.0 g)
 およびトリエチルアミン (5.65 ml) のTHF (100 ml) 溶液に0℃にてエチルコハ
 ク酸クロリド (3.47 ml) を加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え生成物を
 5 酢酸エチルにて抽出した。抽出液を1規定塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液
 で順次洗浄し硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた
 残渣をトルエン (50 ml) に溶解し、DBU (1.25 ml) を加えて2.5時間加熱還流
 した。冷却後反応液に酢酸エチル (100 ml) を加えて希釈し、水、1規定塩酸お
 よび飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、
 10 減圧下で溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (担体：シリカゲル、
 展開溶媒：酢酸エチル-ヘキサン=1:4) にて精製し、さらに酢酸エチル-ヘキ
 サンから再結晶にて精製して表題化合物 (3.86 g、収率53%) を得た。

融点：132-133℃.

NMR (CDCl₃) δ : 1.23 (3H, t, J=7 Hz), 2.28 (2H, s), 3.36 (2H, s), 4.13
 15 (2H, t, J=7 Hz), 6.84 (1H, s), 7.20-7.35 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.45-
 7.60 (3H, m).

IR (KBr) : 1728, 1609, 1366, 1188 cm⁻¹.

元素分析：C₂₀H₁₇ClO₄として

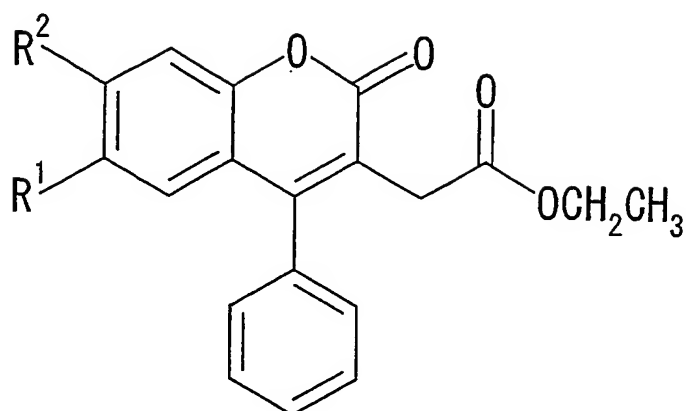
計算値 (%) : C:67.32, H:4.80,

20 実測値 (%) : C:67.55, H:5.13.

参考例A 2 2 ~ 2 3

参考例A 2 1と同様にして〔表4〕の化合物を得た。

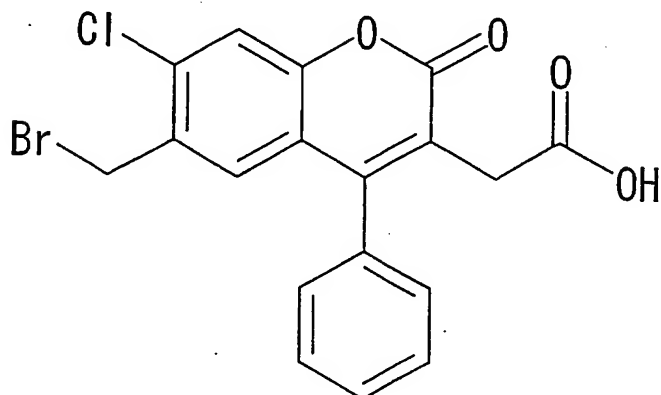
〔表 4〕



参考例A 番号	R ¹	R ²	収率 (%)	融点(°C) (再結晶溶媒)
22	Me	H	78	91-92 (Hexane)
23	Cl	Me	71	油状物

参考例A 24

- 5 2-[6-(ブロモメチル)-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢酸の合成



- 10 (7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)酢酸エチル (3.5 g) の酢酸エチル (50 ml) 溶液にN-ブromoコハク酸イミド (2.1 g) および2,2'-アゾイソブチロニトリル (48.3 mg) を加え、1時間加熱還流した。反応液を冷却後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキ

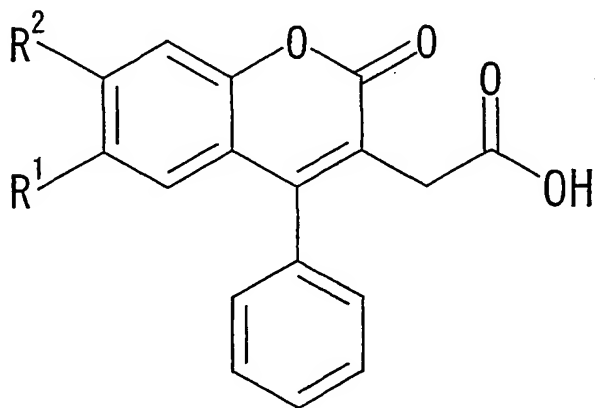
サン=1:4) にて精製して2-[6-(ブロモメチル)-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢酸エチルの粗結晶 (約2.6 g) を得た。この粗結晶を酢酸 (50 ml) および濃塩酸 (25 ml) に溶解し、30分間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をTHF (10 ml) および酢酸エチル (50 ml) の混合溶媒に溶解したのち、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで洗浄して表題化合物の粗結晶 (1.78 g、収率44%) を得た。本化合物はさらに精製することなく次の反応に用いた。

NMR (CDCl₃) δ : 3.43 (2H, s), 4.58 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.20-7.30 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.50-7.65 (3H, m).

参考例A 25~26

参考例A 24と同様にして〔表5〕の化合物を得た。

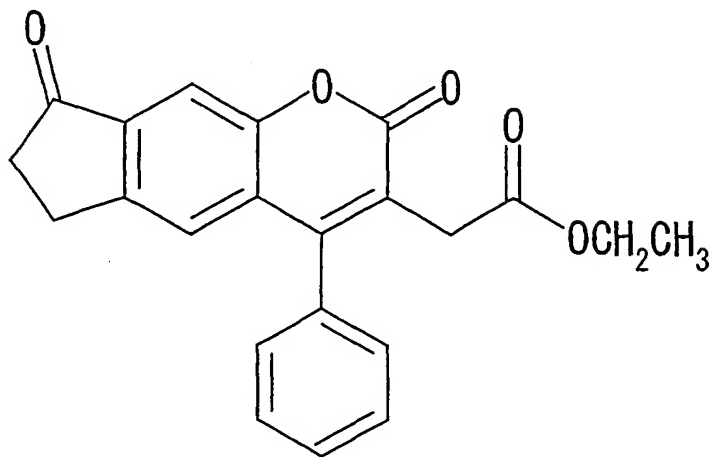
〔表5〕



参考例A 番号	R ¹	R ²	収率 (%)	NMR (CDCl ₃)
25	CH ₂ Br	H	50	3.44 (2H, s), 4.49 (2H, s), 7.03 (1H, d, J=2H), 7.20-7.35 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=8 Hz), 7.50-7.65 (5H, m).
26	Cl	CH ₂ Br	43	3.44 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.20-7.70 (6H, m).

参考例A 27

(2,8-オキソ-4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル)酢酸エチルの合成



酸化クロム (33 g) の塩化メチレン (300 ml) 懸濁液に -10°C にて、3,5-ジメ
 5 チルピラゾール (32 g) をいっきに加え、同温で15分撹拌したのち、(2-オキソ
 -4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル)酢
 酸エチル (7.6 g) を加えた。反応液を -10°C にて2時間撹拌したのち水を加え、
 有機層を希塩酸および水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下で溶
 媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：
 10 酢酸エチル) で精製し、さらに酢酸エチルより再結晶にて精製して表題化合物
 (1.2 g、収率15%) を得た。

融点： $145-148^{\circ}\text{C}$.

NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J = 9$ Hz), 2.75 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3.08 (2H,
 t, $J = 6$ Hz), 3.41 (2H, s), 4.14 (2H, q, $J = 9$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.28
 15 (2H, m), 7.55 (3H, m), 7.71 (1H, s).

IR (KBr) : 2980, 1715, 1615, 1563 cm^{-1} .

元素分析： $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_5$ として

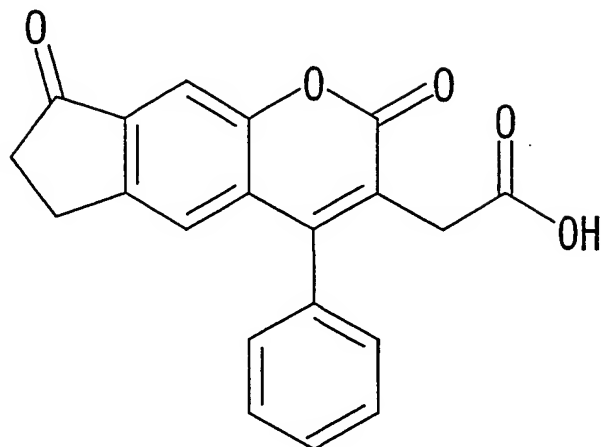
計算値 (%) : C:72.92, H:5.01,

実測値 (%) : C:73.15, H:5.20.

参考例 A 28

(2,8-ジオキソ-4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメ

ン-3-イル)酢酸の合成



(2,8-ジオキソ-4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメ
ン-3-イル)酢酸エチル (1.2 g) を酢酸 (20 ml) および濃塩酸 (10 ml) に溶
5 解し、30分間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をTHF

(10 ml) および酢酸エチル (50 ml) の混合溶媒に溶解したのち、水、飽和炭酸
水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。硫酸マ
グネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルより再結晶に
て精製して表題化合物 (0.87 g、収率79%) を得た。

10 融点: 240°C (decomp.).

NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆ 1滴) δ : 2.74 (2H, t, J = 6 Hz), 3.08 (2H, t, J = 6
Hz), 3.40 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.32 (2H, m), 7.56 (3H, m), 7.68 (1H,
s).

IR (KBr): 3400-2400, 1713 cm⁻¹.

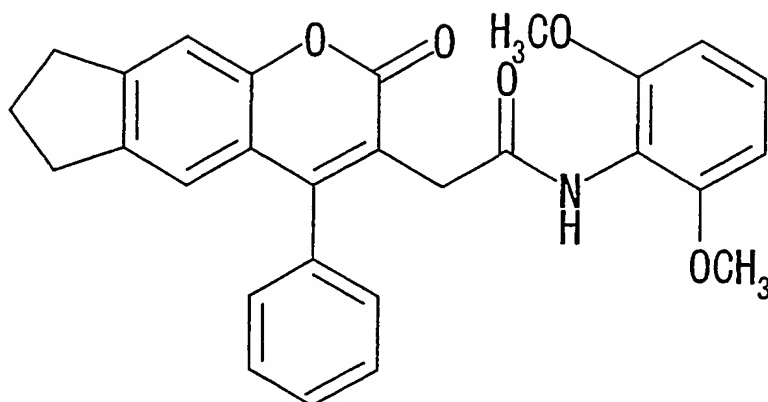
15 元素分析: C₂₀H₁₄O₅ として

計算値 (%): C:71.85, H:4.22,

実測値 (%): C:71.40, H:4.50.

参考例B1

20 N-(2,6-ジメトキシフェニル)-2-(2-オキソ-4-フェニル-2,6,7,8-テト
ラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル) アセトアミドの合成



(2-オキソ-4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル)酢酸 (150mg) のTHF (10 ml) 溶液に、ジメチルホルムアミド (DMF, 1 滴) およびオキサリルクロリド (0.06 ml) を加え、室温にて30分間撹拌した。

- 5 反応液を減圧下で濃縮して得られた残渣をTHF (10 ml) に溶解し、2,6-ジメトキシアニリン (79 mg) およびトリエチルアミン (0.1 ml) のTHF (5 ml) 溶液に滴下した。室温にて一時間撹拌したのち、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を希塩酸、1N-水酸化ナトリウム、水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-THFより再結晶にて精製して表題化合物 (146 mg、収率64%) を得た。
- 10

融点：213-215°C.

NMR (CDCl₃) δ : 2.09 (2H, m), 2.81 (2H, t, J = 7 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7 Hz), 3.46 (2H, br), 3.78 (6H, s), 6.54 (2H, d, J = 8 Hz), 6.85 (1H, s), 7.14 (1H, t, J = 8 Hz), 7.26 (1H, s), 7.43 (2H, m), 7.50 (1H, m).

- 15 IR (KBr) : 1707, 1686, 1508 cm⁻¹.

元素分析 : C₂₈H₂₅NO₅ · 0.2H₂Oとして

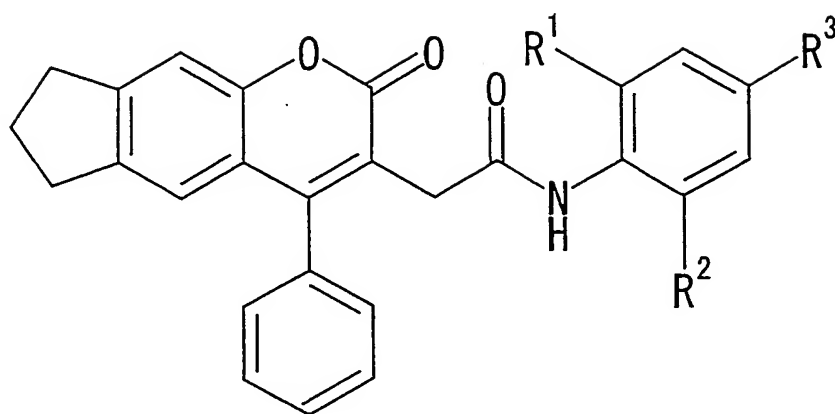
計算値 (%) : C:73.25, H:5.58, N:3.05,

実測値 (%) : C:73.04, H:5.79, N:3.14.

- 20 参考例B 2～14

(2-オキソ-4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル)酢酸を用い、参考例B 1と同様にして〔表6〕の化合物を得た。

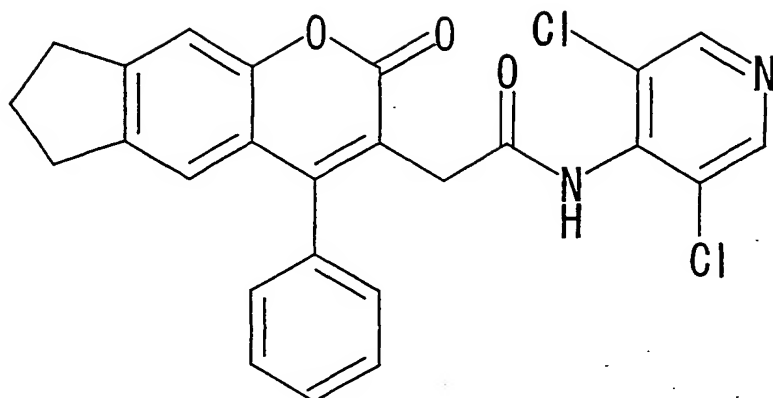
〔表 6〕



参考例 B 番号	R ¹	R ²	R ³	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
2	OE _t	OE _t	H	64	216—219 AcOE _t —THF)
3	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	H	40	261—263 (AcOE _t —THF)
4	Et	Et	H	54	279—281 (AcOE _t —THF)
5	Me	OMe	H	42	232—237 (AcOE _t)
6	Et	H	H	46	234—237 (AcOE _t —THF)
7	OMe	H	H	40	219—222 (AcOE _t —THF)
8	OMe	OMe	Me	73	237—239 (AcOE _t —THF)
9	OMe	OH	H	72	179—181 (AcOE _t)
10	OMe	OMe	OH	40	160 (decomp.) (AcOE _t)
11	OH	OMe	OMe	32	170—172 AcOE)
12	OCF ₃	H	H	21	191—194 (AcOE _t)
13	OCH(CH ₃) ₂	OCH(CH ₃) ₂	H	33	181—186 (AcOE _t)
14	cyclopentyloxy	cyclopentyloxy	H	47	224—226 (AcOE _t)

参考例 B 1 5

- 5 N—(3, 5—ジクロロ—4—ピリジル)—2—(2—オキソ—4—フェニル—2, 6, 7, 8—テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン—3—イル)アセトアミドの合成



(2-オキソ-4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル)酢酸 (150 mg) のTHF (10 ml) 溶液にDMF (1 滴) 混合溶液にオキサリルクロリド (0.06 ml) を加え、室温にて30分撹拌した。反応液を減圧下で濃縮して得られた残渣をTHF (10 ml) に溶解し、4-アミノ-3,5-ジクロロピリジン (100 mg) および水素化ナトリウム (60%、油性) (40 mg) のTHF懸濁液に滴下した。一夜室温にて撹拌したのち反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-THFより再結晶にて精製して表題化合物を無色結晶 (60 mg、28%) として得た。

融点 : 257-259°C.

NMR (CDCl₃) δ : 2.11 (2H, m), 2.27 (3H, m), 2.90 (2H, t, J = 7 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7 Hz), 3.71 (6H, s), 6.54 (1H, s), 6.56 (2H, d, J = 8 Hz), 6.86 (1H, bs), 7.06 (1H, s), 7.15 (1H, t, J = 8 Hz), 7.33 (5H, m).

IR (KBr) : 1699, 1655, 1306, 1144 cm⁻¹.

元素分析 : C₂₅H₁₈N₂O₃Cl₂ · 0.3H₂Oとして

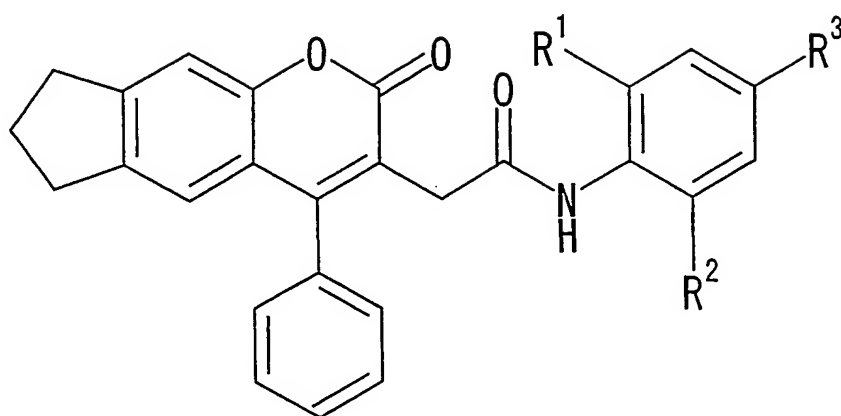
計算値 (%) : C:63.79, H:3.98, N:5.95,

実測値 (%) : C:63.56, H:4.10, N:5.71.

参考例 B 16 ~ 21

(2-オキソ-4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル)酢酸を用い参考例 B 15と同様にして [表7] の化合物を得た。

〔表 7〕

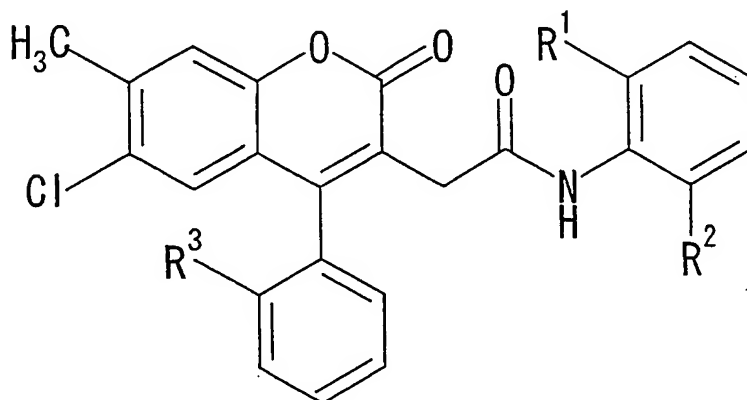


参考例B 番号	R ¹	R ²	R ³	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
16	CF ₃	H	Cl	55	198—200 (AcOEt)
17	F	F	F	46	247—249 (THF—IPE)
18	CF ₃	F	H	19	194—196 (AcOEt)
19	OCF ₃	H	Cl	84	189—191 (AcOEt)
20	CF ₃	H	F	57	186—187 (AcOEt)
21	CF ₃	H	CF ₃	38	220—221 (AcOEt)

参考例B 2 2～4 6

5 参考例B 1と同様にして〔表 8〕から〔表 1 1〕の化合物を得た。

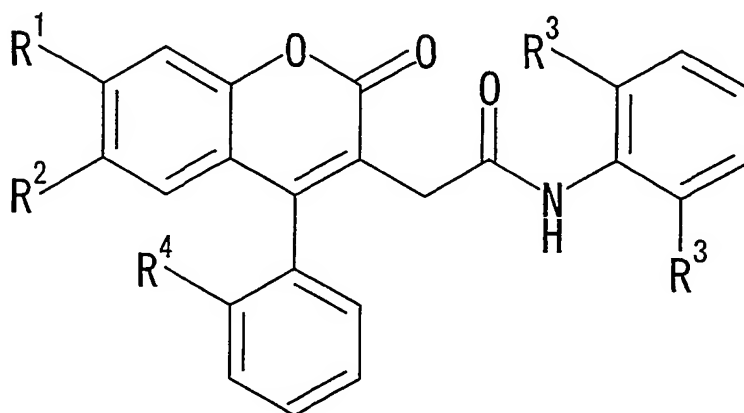
〔表 8〕



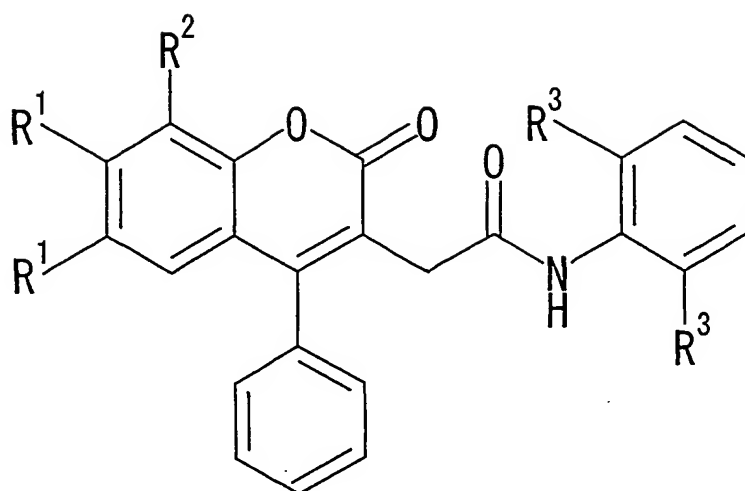
参考例B 番号	R ¹	R ²	R ³	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
22	OMe	OMe	H	57	231—232 (AcOEt)
23	OMe	OMe	Me	61	176—177 (AcOEt)

24	OEt	OEt	H	54	235—236 (AcOEt)
25	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	51	245—246 (AcOEt)
26	Et	Et	H	53	250—251 (AcOEt)

〔表 9〕

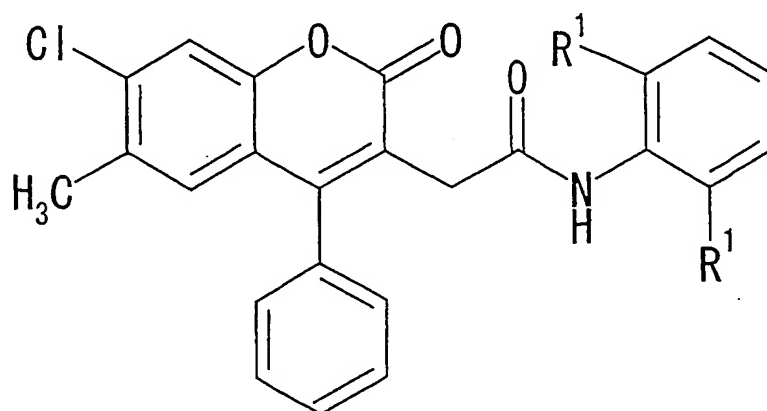


参考例 B					収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴		
27	Me	Me	OMe	H	75	236—237 (AcOEt)
28	Me	Me	OMe	Me	74	166—167 (AcOEt)
29	Me	Me	OEt	H	75	230—231 (AcOEt)
30	Me	Me	Et	H	74	259—260 (AcOEt)
31	Me	Me	CH(CH ₃) ₂	H	74	252—253 (AcOEt)
32		(CH ₂) ₄	OMe	H	63	227—228 (AcOEt)
33		(CH ₂) ₄	OEt	H	60	196—197 (AcOEt)
34		(CH ₂) ₄	CH(CH ₃) ₂	H	53	235—236 (AcOEt)
35		(CH ₂) ₄	Et	H	55	240—241 (AcOEt)



参考例B 番号	R ¹	R ²	R ³	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
36	Cl	H	OMe	48	249—250 (AcOEt)
37	Cl	H	OEt	55	246—247 (AcOEt)
38	Cl	H	Et	48	296—297 (AcOEt)
39	Cl	H	CH(CH ₃) ₂	55	289—290 (AcOEt)
40	Cl	Cl	OMe	83	289—291 (THF)
41	F	H	OMe	73	196—198 (AcOEt—THF)
42	F	H	CH(CH ₃) ₂	75	255—256 (AcOEt—THF)
43	F	H	OCH(CH ₂) ₃	55	249—252 (AcOEt)
44	F	H	cyclopentyloxy	38	253—254 (AcOEt)

〔表11〕

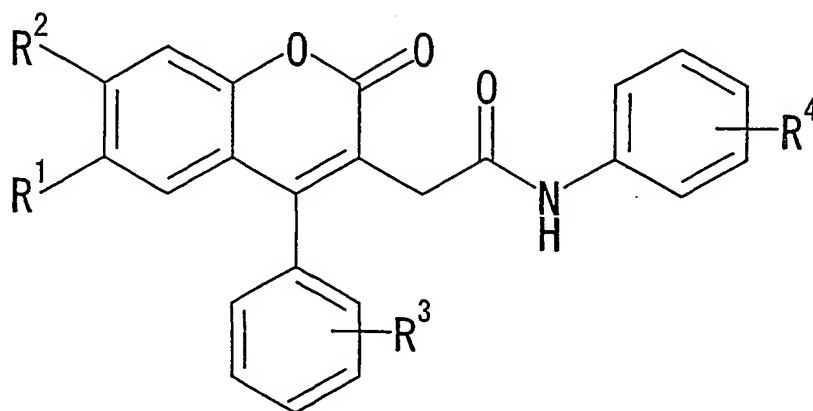


参考例B 番号	R ¹	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
45	OMe	60	247—249 (THF)
46	CH(CH ₃) ₂	42	280—282 (THF)

参考例B 47～69

参考例B 15と同様にして〔表12〕の化合物を得た。

〔表12〕

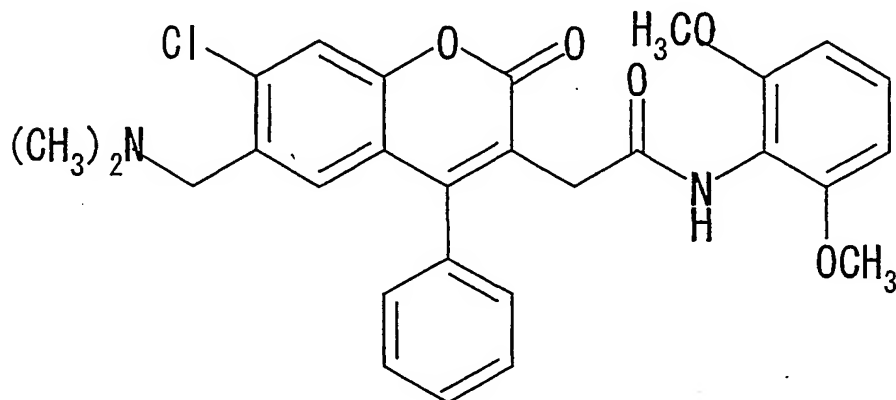


5

参考例B 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
47	F	F	H	2-CF ₃ , 4-Cl	55	172-174 (AcOEt)
48	Cl	Cl	H	2-CF ₃ , 4-Cl	61	203-206 (AcOEt)
49	Me	Cl	H	2-CF ₃ , 4-Cl	74	236-239 (AcOEt-IPE)
50	Me	Cl	H	2-CF ₃ , 4-F	78	224-226 (AcOEt-IPE)
51	Me	Cl	H	2,4-di-(CF ₃)	51	239-240 (AcOEt-IPE)
52	Me	Cl	H	2-OCF ₃ , 4-Cl	37	214-215 (AcOEt-IPE)
53	Me	Cl	3-Cl	2-CF ₃ , 4-Cl	51	202-204 (AcOEt-IPE)
54	Me	Me	H	2-CF ₃ , 4-Cl	65	201-203 (AcOEt)
55	Cl	Me	H	2-CF ₃ , 4-Cl	93	214-216 (AcOEt)
56	(CH ₂) ₃		H	2-CF ₃	79	191-193 (AcOEt)
57	(CH ₂) ₃		3-Me	2-CF ₃	68	205-207 (AcOEt)
58	(CH ₂) ₃		3-Me	2-CF ₃ , 4-F	77	204-205 (AcOEt)
59	(CH ₂) ₃		3-Me	2-CF ₃ , 4-Cl	59	182-184 (AcOEt)
60	(CH ₂) ₃		4-Me	2-CF ₃	64	224-226 (AcOEt)
61	(CH ₂) ₃		4-Me	2-CF ₃ , 4-F	68	234-236 (AcOEt)
62	(CH ₂) ₃		4-Me	2-CF ₃ , 4-Cl	61	235-236 (AcOEt)
63	(CH ₂) ₃		3,5-di-Me	2-CF ₃	81	264-265 (AcOEt)
64	(CH ₂) ₃		3,5-di-Me	2-CF ₃ , 4-F	72	226-228 (AcOEt)
65	(CH ₂) ₃		3,5-di-Me	2-CF ₃ , 4-Cl	78	221-223 (AcOEt)
66	(CH ₂) ₃		4-F	2-CF ₃	74	221-223 (AcOEt)
67	(CH ₂) ₃		4-F	2-CF ₃ , 4-F	88	234-236 (AcOEt)
68	(CH ₂) ₃		4-F	2-CF ₃ , 4-Cl	71	232-234 (AcOEt)
69	Me	Cl	H	2-CF ₃	63	224-225 (AcOEt-IPE)

参考例B 70

2-[7-クロロ-6-((ジメチルアミノ)メチル)-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-(2,6-ジメトキシフェニル)アセトアミドの合成



- 2-[6-(プロモメチル)-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢酸 (0.13 g) のTHF (3 ml) 溶液にDMF (1滴) およびオキサリルクロリド (56 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得られた残渣をTHF (2 ml) に溶解し、2,6-ジメトキシアニリン (46 ml) およびトリエチルアミン (86 ml) のTHF (2 ml) 溶液に0℃にて滴下した。1時間攪拌したのち反応液に水を加え、溶液を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をTHF (2 ml) に溶解し、ジメチルアミン (200 mg) のTHF (1 ml) 溶液を加えて一夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (30 ml) に溶解したのち、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム-メタノール-アンモニア水=30:1:0.1) にて精製し、さらに酢酸エチルから再結晶にて精製して表題化合物 (81 mg、収率50%) を得た。

融点: 221-223 °C.

- NMR (CDCl₃) δ: 2.17 (6H, s), 3.41 (2H, s), 3.48 (2H, brs), 3.79 (6H, brs), 6.54 (2H, d, J=8 Hz), 7.08 (1H, brs), 7.15 (1H, t, J=8 Hz), 7.35-7.60 (8H, m).

IR (KBr) : 1732, 1661, 1560, 1478 cm^{-1} .

元素分析 : $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ として

計算値 (%) : C:66.33, H:5.37, N:5.53,

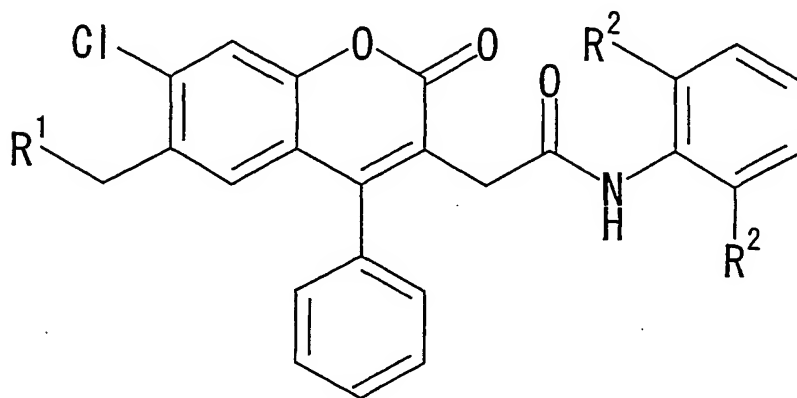
実測値 (%) : C:66.17, H:5.38, N:5.22.

5

参考例 B 7 1 ~ 7 3

参考例 B 7 0 と同様にして [表 1 3] の化合物を得た。

[表 1 3]



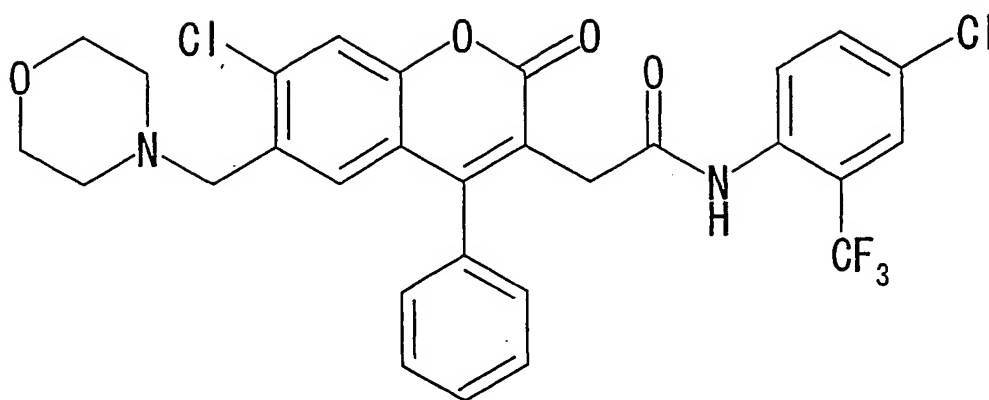
参考例 B 番号	R ¹	R ²	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
71	morpholin-4-yl	OMe	53	209—211 (AcOEt)
72	NMe ₂	CH(CH ₃) ₂	54	301—303 (AcOEt)
73	morpholin-4-yl	CH(CH ₃) ₂	53	296—298 (AcOEt)

10

参考例 B 7 4

2-[7-クロロ-6-{(モルホリン-4-イル)メチル}-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロ
メン-3-イル]-N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)アセトアミドの合成

139



2-[6-(ブロモメチル)-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢酸
 (0.20 g) のTHF (5 ml) 溶液にDMF (1滴) およびオギザリルクロリド (86 ml)
 を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮して得られた残渣を
 5 THF (3 ml) に溶解し、4-クロロ-2-トリフルオロメチルアニリン (69 ml) およ
 び水素化ナトリウム (60%、油性) (22 mg) のTHF (2 ml) 懸濁液に0℃にて滴
 下した。室温で12時間攪拌したのち反応液に水を加え生成物を酢酸エチルにて
 抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナト
 リウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウム
 10 にて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をTHF (2 ml) に溶解し、
 モルホリン (0.21 ml) を加えて3日間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得
 られた残渣を酢酸エチル (30 ml) に溶解したのち、飽和塩化ナトリウム水溶液
 にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られ
 た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム-メタ
 ノール-アンモニア水=40:1:0.1) にて精製し、さらに酢酸エチルから再結晶
 15 にて精製して表題化合物 (112 mg、収率57%) を得た。

融点: 205-207 °C.

NMR (CDCl₃) δ: 2.35-2.45 (4H, m), 3.45-3.65 (2H, m), 7.21 (1H, s),
 7.30-7.40 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.45-7.65 (5H, m), 8.08 (1H, d, J=9
 20 Hz), 8.24 (1H, brs).

IR (KBr): 1725, 1663, 1530, 1310 cm⁻¹.

元素分析: C₂₉H₂₃N₂O₄Cl₂F₃ として

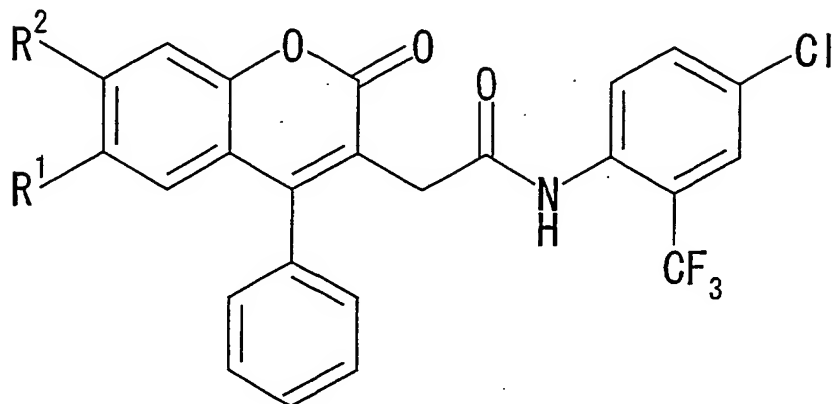
計算値 (%): C:58.90, H:3.92, N:4.74,

実測値 (%) : C:58.90, H:3.89, N:4.61.

参考例 B 75~79

参考例 B 74 と同様にして [表 14] の化合物を得た。

[表 14]

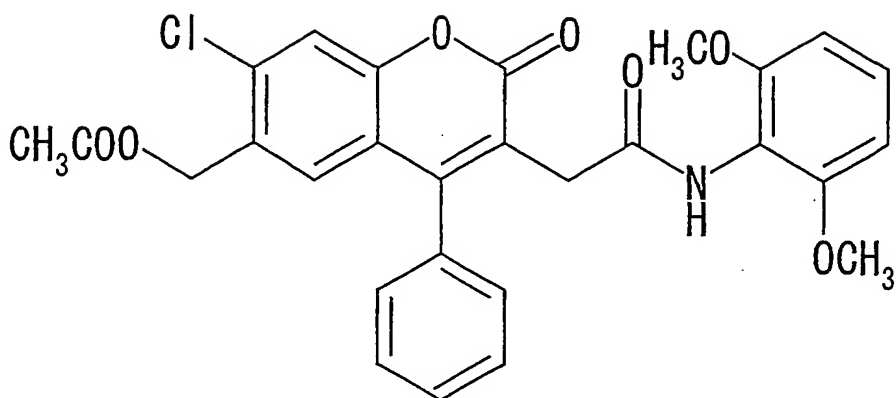


参考例 B 番号	R ¹	R ²	収率 (%)	融点 (再結晶溶媒) (°C)
75	4-phenyl-1-piperazinyl methyl	Cl	74	201—203 (AcOEt—IPE)
76	CH ₂ NMe ₂	H	35	176—178 (AcOEt—IPE)
77	morpholin-4-ylmethyl	H	36	171—172 (AcOEt—IPE)
78	Cl	CH ₂ NMe ₂	95	215—217 (AcOEt—IPE)
79	Cl	morpholin-4-ylmethyl	69	216—218 (AcOEt—IPE)

参考例 B 80

酢酸 [7-クロロ-3-{2-(2,6-ジメトキシアニリノ)-2-オキシエチル}-2-オキシ-4-フェニル-2H-クロメン-6-イル]メチルの合成

141



2-[6-(プロモメチル)-7-クロロ-2-オキシ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢酸

(0.13 g) のTHF (3 ml) 溶液にDMF (1滴) およびオキサリルクロリド (56 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得られた残渣を THF (2 ml) に溶解し、2,6-ジメトキシアニリン (46 ml) およびトリエチルアミン (86 ml) のTHF (2 ml) 溶液に0℃にて滴下した。1時間攪拌したのち反応液に水を加え生成物を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をDMF (2 ml) に溶解し、無水酢酸ナトリウム (150 mg) を加えて60℃にて3時間攪拌した。反応液に水を加え生成物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をTHFから再結晶にて精製して表題化合物 (61 mg、収率36%) を得た。

融点 : 229-231℃.

NMR (CDCl₃) δ : 1.99 (3H, s), 3.50 (2H, brs), 3.78 (6H, brs), 5.09 (2H, s), 6.55 (2H, d, J=8 Hz), 7.06 (1H, brs), 7.16 (1H, t, J=8 Hz), 7.25-7.60 (8H, m).

IR (KBr) : 1737, 1732, 1477, 1260 cm⁻¹.

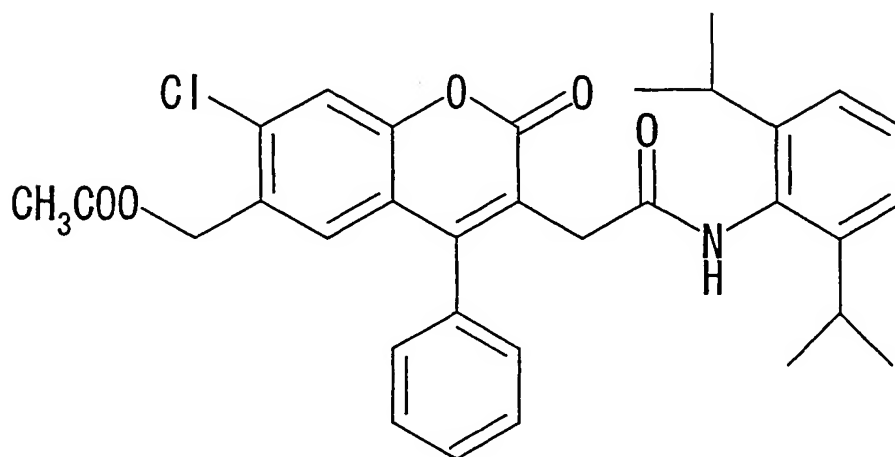
元素分析 : C₂₈H₂₄NO₇Clとして

計算値 (%) : C:64.43, H:4.63, N:2.68,

実測値 (%) : C:64.45, H:4.95, N:2.64.

参考例B 8 1

酢酸 [7-クロロ-3-{2-(2,6-イソプロピルアニリノ)-2-オキシエチル}-2-オキシ-4-フェニル-2H-クロメン-6-イル]]メチルの合成



5 参考例B 8 0と同様にして表題化合物(収率27%)を得た。

融点: 290-292°C.

NMR (CDCl₃) δ: 1.15 (12H, d, J=7 Hz), 1.99 (3H, s), 3.03 (2H, m), 3.53 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.00-7.60 (11H, m).

IR (KBr): 1732, 1647, 1532, 1364 cm⁻¹.

10 元素分析: C₃₂H₃₂NO₅Clとして

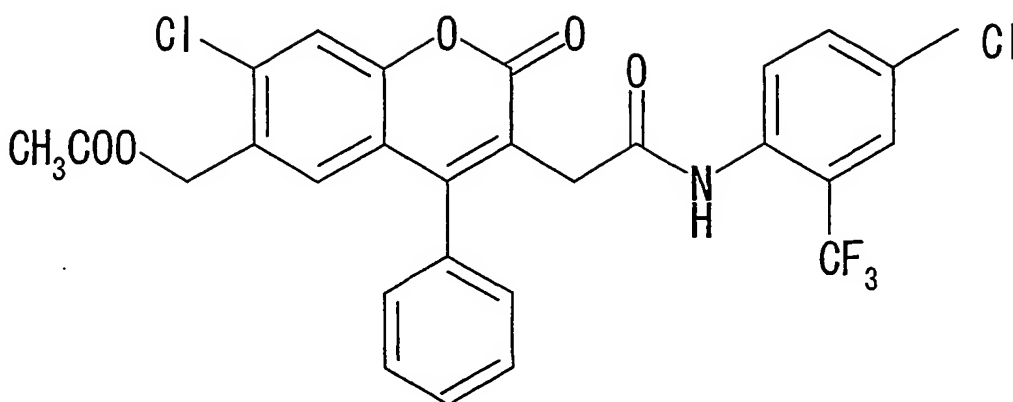
計算値(%): C:70.39, H:5.91, N:2.57,

実測値(%): C:70.41, H:5.67, N:2.58.

参考例B 8 2

15 酢酸 [7-クロロ-3-{2-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルアニリノ)-2-オキシエチル}-2-オキシ-4-フェニル-2H-クロメン-6-イル]]メチルの合成

143



2-[6-(ブロモメチル)-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢酸
 (0.30 g) のTHF (6 ml) 溶液にDMF (1滴) およびオキサリルクロリド (130
 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮して得られた残
 5 渣をTHF (3 ml) に溶解し、4-クロロ-2-トリフルオロメチルアニリン (104 ml)
 および水素化ナトリウム (60%、油性) (121 mg) のTHF (2 ml) 懸濁液に0℃
 にて滴下した。1時間攪拌したのち反応液に水を加え生成物を酢酸エチルにて抽
 出した。抽出液を1規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリ
 10 ウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムに
 て乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をDMF (3 ml) に溶解し、無
 水酢酸ナトリウム (121 mg) を加えて60℃にて3時間攪拌した。反応液に水を加
 え生成物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し
 た。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣をシリ
 15 カゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル-ヘキサン=1:2) に
 て精製し、さらに酢酸エチルから再結晶にて精製して表題化合物 (126 mg、収率
 45%) を得た。

融点：186-187℃.

NMR (CDCl₃) δ : 1.99 (3H, s), 3.49 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.08 (1H, s),
 7.30-7.40 (2H, m), 7.45-7.65 (6H, m), 8.08 (1H, d, J=9 Hz), 8.17 (1H,
 20 brs).

IR (KBr) : 1725, 1663, 1530, 1310 cm⁻¹.

元素分析：C₂₇H₁₈NO₅Cl₂F₃ として

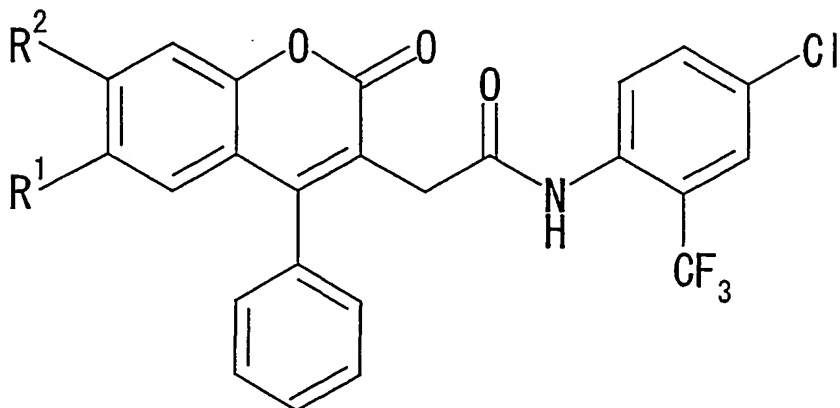
計算値 (%) : C:57.46, H:3.21, N:2.48,

実測値 (%) : C:57.20, H:3.25, N:2.25.

参考例 B 8 3 ~ 8 4

参考例 B 8 2 と同様にして [表 1 5] の化合物を得た。

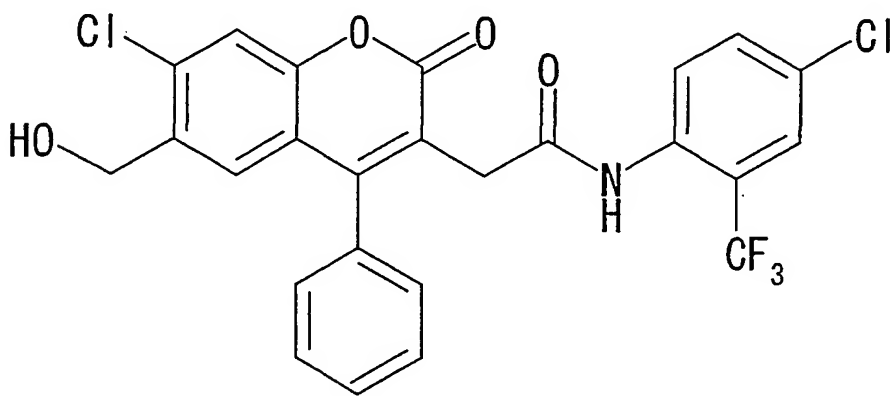
5 [表 1 5]



参考例 B 番号	R ¹	R ²	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
83	CH ₂ OAc	H	35	184-185 (AcOEt)
84	Cl	CH ₂ OAc	56	237-238 (AcOEt-IPE)

参考例 B 8 5

10 2-[7-クロロ-6-{(ヒドロキシルメチル)-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)-N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)アセトアミドの合成



酢酸 [7-クロロ-3-{2-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルアニリノ)-2-オキソエチル}-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-6-イル]メチルエステル (81 mg) を THF

(0.4 ml) およびメタノール (2 ml) の混合溶媒に溶解し、DBU (0.11 ml) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml) を加えて希釈したのち、1 規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、
 5 減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル) にて精製し、さらに酢酸エチルから再結晶にて精製して表題化合物 (34 mg、収率80%) を得た。

融点：241–243°C.

NMR (CDCl₃) δ : 1.85 (1H, t, J=6 Hz), 3.48 (2H, s), 4.70 (2H, d, J=6 Hz),
 10 7.21 (1H, s), 7.30–7.40 (2H, m), 7.45–7.65 (6H, m), 8.08 (1H, d, J=9 Hz), 8.19 (1H, brs).

IR (KBr) : 1699, 1655, 1306, 1144 cm⁻¹.

元素分析：C₂₅H₁₆NO₄Cl₂F₃ として

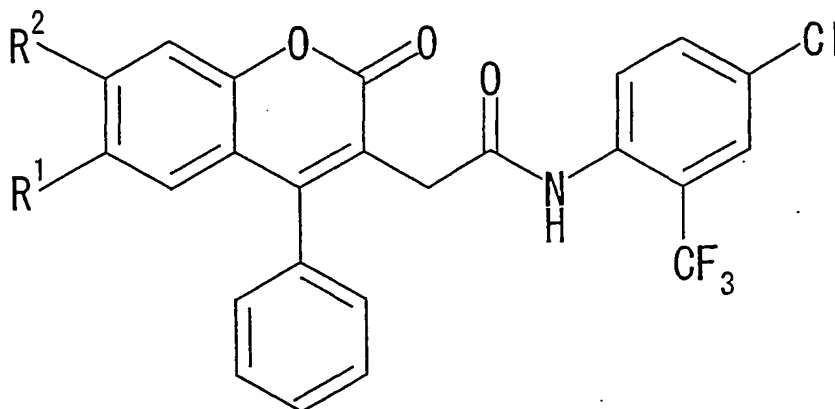
計算値 (%) : C:57.49, H:3.09, N:2.68,

15 実測値 (%) : C:57.52, H:3.09, N:2.57.

参考例 B 86～87

参考例 B 85 と同様にして [表 16] の化合物を得た。

[表 16]



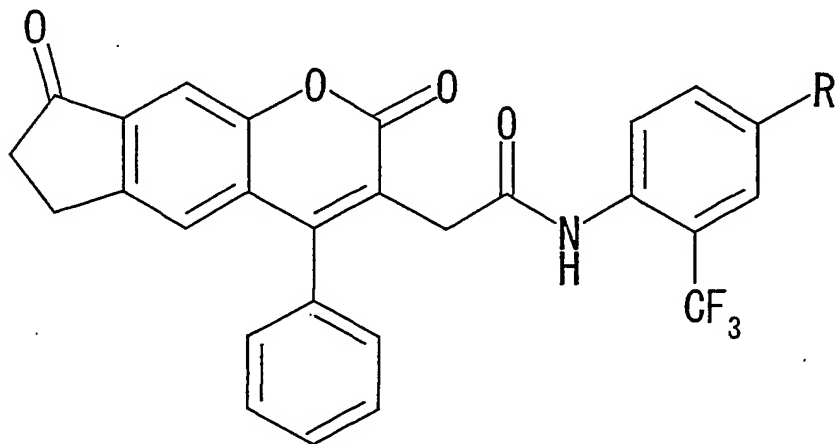
参考例 B 番号	R ¹	R ²	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
86	CH ₂ OH	H	37	226-227 (AcOEt)

87 Cl CH₂OH 46 220-222 (AcOEt-IPE)

参考例B 88～89

参考例B 15と同様にして〔表17〕の化合物を得た。

〔表17〕



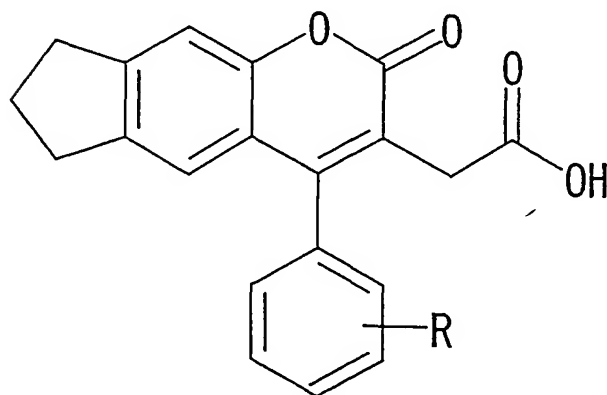
5

参考例B 番号	R	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
88	F	52	180-183 (AcOEt)
89	Cl	33	189-192 (THF-IPE)

参考例A 29～31

参考例A 7と同様にして〔表18〕の化合物を得た。

〔表18〕



10

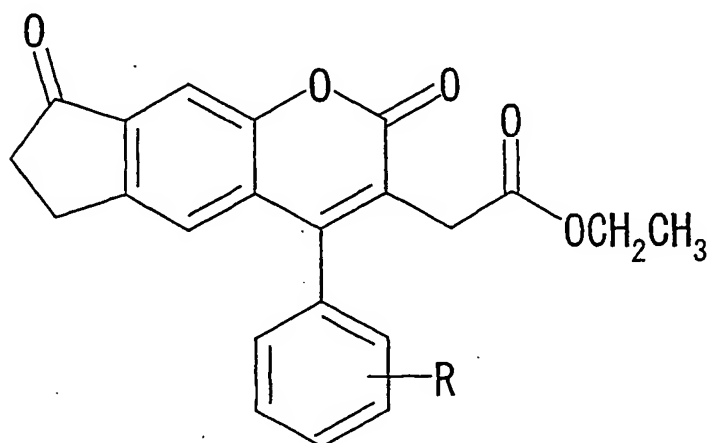
参考例A 番号	R	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
------------	---	-----------	--------------------

29	3-CF ₃	82	159-161	(Et ₂ O-hexane)
30	4-CF ₃	82	202-204	(IPE)
31	3,5-di-(CF ₃)	75	193-195	(IPE-hexane)

参考例A 3 2 ~ 3 4

参考例A 2 7と同様にして〔表 1 9〕の化合物を得た。

〔表 1 9〕



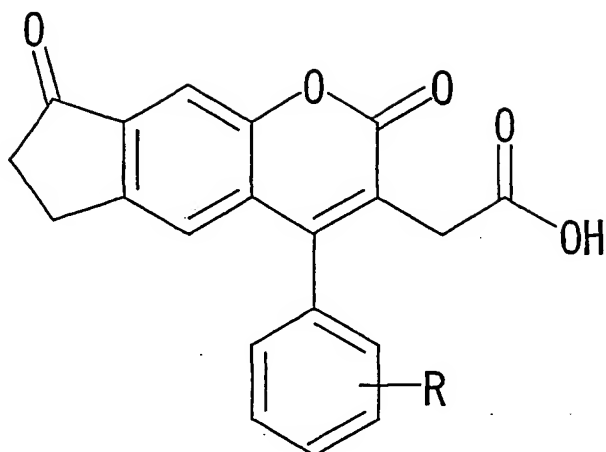
5

参考例A 番号	R	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
32	3,5-di-Me	16	174-276 (AcOEt)
33	3-Me	12	182-184 (AcOEt)
34	3-CF ₃	22	142-143 (Et ₂ O-hexane)

参考例A 3 5 ~ 3 7

参考例A 2 8と同様にして〔表 2 0〕の化合物を得た。

〔表 2 0〕

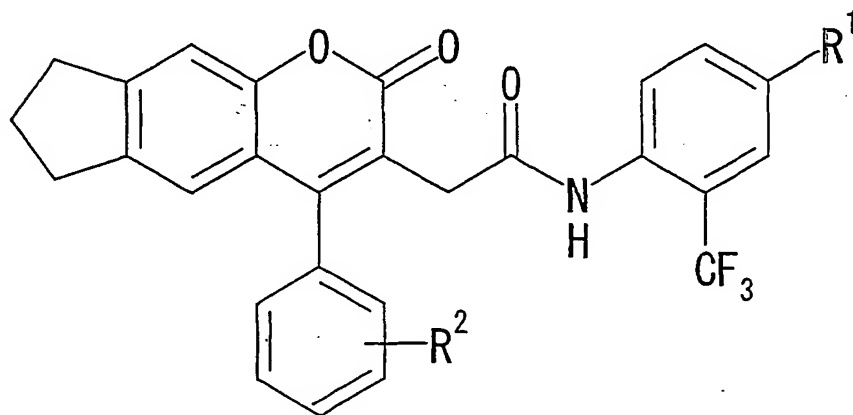


参考例A 番号	R	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
35	3,5-di-Me	70	187-190 (AcOEt)
36	3-Me	89	247 (decomp.) (AcOEt)
37	3-CF ₃	90	200-202 (Et ₂ O-IPE)

参考例B 90～95

参考例B 15と同様にして〔表21〕の化合物を得た。

5 〔表21〕



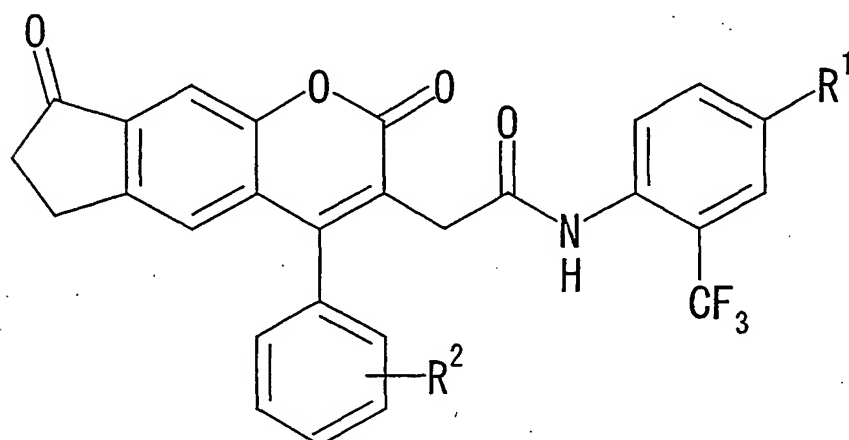
参考例B 番号	R¹	R²	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
90	F	3-CF ₃	58	213-214 (AcOEt-IPE)
91	Cl	3-CF ₃	70	206-207 (THF-IPE)

92	F	4-CF ₃	78	250-252	(THF-IPE)
93	Cl	4-CF ₃	55	249-250	(AcOEt)
94	F	3,5-di-(CF ₃)	58	278-280	(THF-IPE)
95	Cl	3,5-di-(CF ₃)	70	254-256	(THF-IPE)

参考例B 96～101

参考例B 15と同様にして〔表22〕の化合物を得た。

〔表22〕

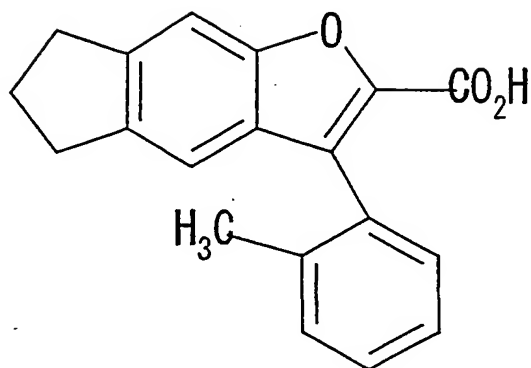


5

参考例B 番号	R ¹	R ²	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
96	F	3,5-di-Me	19	274-276 (AcOEt-IPE)
97	Cl	3,5-di-Me	12	274-276 (THF-IPE)
98	F	3-Me	49	216-217 (AcOEt)
99	Cl	3-Me	60	225-227 (AcOEt-IPE)
100	F	3-CF ₃	19	227-229 (AcOEt-IPE)
101	Cl	3-CF ₃	43	122-123 (AcOEt-hexane)

参考例A 38

3-(2-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-インデノ[5,6-b]フラン-2-カルボン酸
の合成



(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) (2-メチルフェニル) メタノ
 ン (2.0 g) のDMF (50 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (60%、油性)
 (400 mg) を加えた。同温で30分撹拌したのち、ブロモ酢酸エチル (1 ml) を加
 え、1時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水
 5 洗後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を
 トルエン (50 ml) に溶解し、DBU (2 ml) を加えた。反応液を一夜加熱還流し
 たのち水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水洗後、硫酸マグネシウム
 10 にて乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー
 (担体：シリカゲル、展開溶媒：酢酸エチル-ヘキサン=1：3) にて精製し
 て、3-(2-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-インデノ[5,6-b]フラン-2-カルボ
 ン酸エチルの粗製品を得た。得られたエステルの粗製品をTHF (50 ml) およびメ
 タノール (30 ml) の混合溶媒に溶解し、1規定水酸化ナトリウム (30 ml) を加
 えて室温で3時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に水を加え、
 15 希塩酸にて酸性にしたのち酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水洗後、硫酸マグ
 ネシウムにて乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルより
 再結晶にて精製して表題化合物を無色結晶 (0.9 g、収率39%) として得た。

融点：213-215°C.

NMR (CDCl₃) δ : 2.13 (2H, m), 2.17 (3H, m), 2.91 (2H, t, J = 8 Hz), 3.04
 20 (2H, t, J = 8 Hz), 7.11 (1H, s), 7.26 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.45 (1H,
 s).

IR (KBr) : 3400-2400, 1720 cm⁻¹.

元素分析：C₁₉H₁₆O₃ として

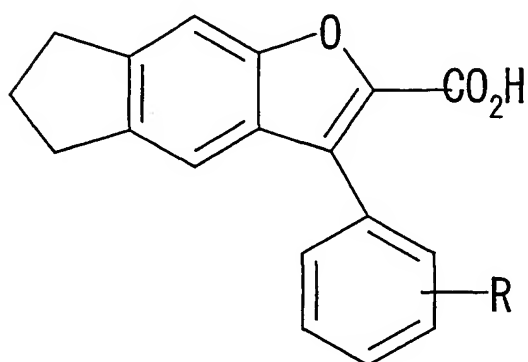
計算値 (%) : C: 78.06, H: 5.52,

実測値 (%) : C: 77.82, H: 5.59.

参考例A 39～53

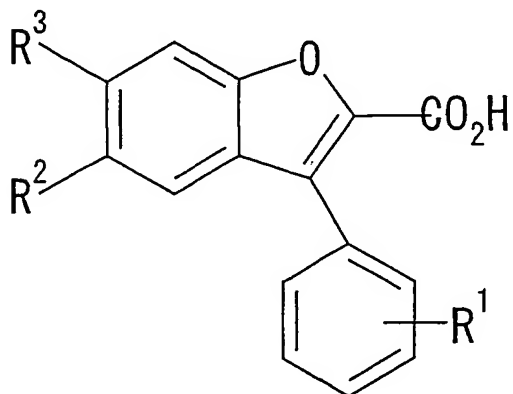
5 参考例A 38と同様にして〔表23〕および〔表24〕の化合物を得た。

〔表23〕



参考例A 番号	R	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
39	3-Me	72	240-244 (AcOEt)
40	4-Me	76	240-244 (AcOEt)
41	H	63	230-231 (AcOEt)
42	4-F	48	215-218 (AcOEt)
43	4-OMe	85	240-243 (AcOEt)

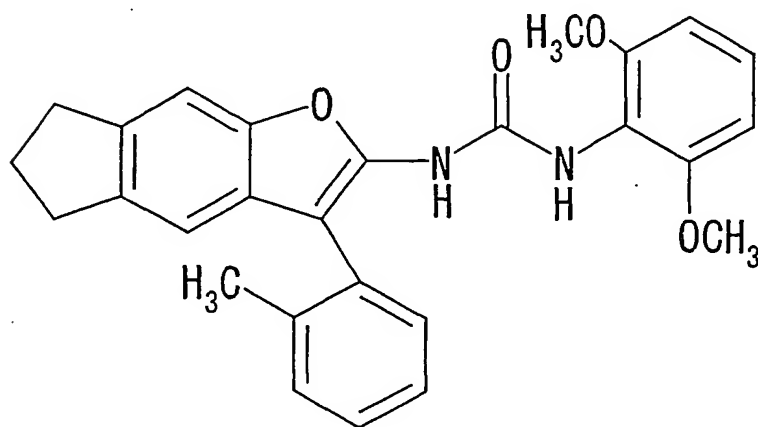
〔表24〕



参考例A 番号	R ¹	R ²	R ³	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
44	2-Me	Cl	Me	53	224-225 (AcOEt)
45	H	Me	Me	46	268-269 (AcOEt)
46	2-Me	Me	Me	39	218-219 (AcOEt)
47	3-Me	Me	Me	62	224-226 (AcOEt)
48	2-Me	Me	Cl	78	190-220 (AcOEt)
49	3-Me	Me	Cl	33	210-213 (AcOEt)
50	2-Me	Cl	Cl	62	193-195 (AcOEt-hexane)
51	2-Me	F	F	40	206-208 (AcOEt)
52	2-Me	(CH ₂) ₄		86	アモルファス
53	3-Me	(CH ₂) ₄		34	228-230 (AcOEt)

参考例B 101a

N-(2,6-ジメトキシフェニル)-N'-[3-(2-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-インデノ[5,6-b]フラン-2-イル]尿素



5

3-(2-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-インデノ[5,6-b]フラン-2-カルボン酸
(3 g)、トリエチルアミン (2.2 ml)、およびDPPA (2.9 ml) のベンゼン (200 ml) 溶液を室温で1時間攪拌したのち、1時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に2,6-ジメトキシアニリン (1.6 g) を加え1時間加熱還流した。反応液

に水およびクロロホルムを加え、有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム）にて精製し、さらにTHF-クロロホルムより再結晶にて精製して表題化合物を無色結晶（2.4 g、53%）として得た。

融点：270°C（分解）。

NMR (CDCl₃) δ : 2.11 (2H, m), 2.27 (3H, m), 2.90 (2H, t, J = 7 Hz), 2.99 (2H, t, J = 7 Hz), 3.71 (6H, s), 6.54 (1H, s), 6.56 (2H, d, J = 8 Hz), 6.86 (1H, bs), 7.06 (1H, s), 7.15 (1H, t, J = 8 Hz), 7.33 (5H, m).

IR (KBr) : 3241, 1659, 1557 cm⁻¹.

元素分析：C₂₇H₂₆N₂O₄ として

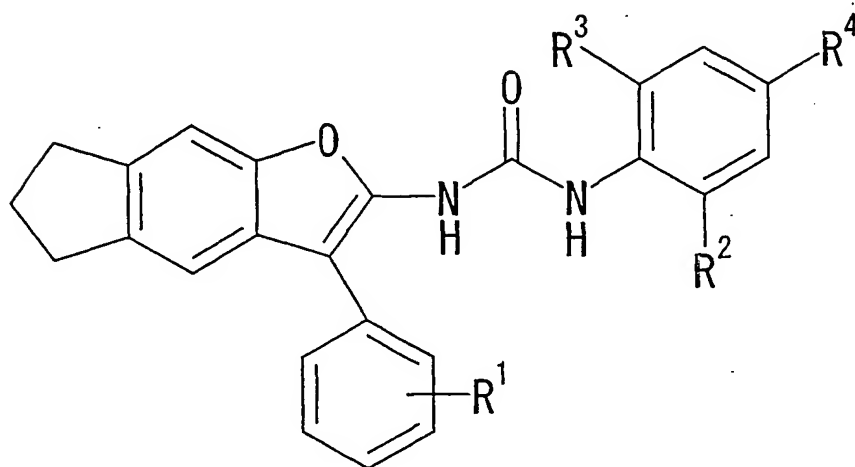
計算値 (%) : C: 73.28, H: 5.92, N: 6.33,

実測値 (%) : C: 73.15, H: 6.00, N: 6.29.

参考例 B 102 ~ 133

参考例 B 101 a と同様にして [表 25] および [表 26] の化合物を得た。

[表 25]

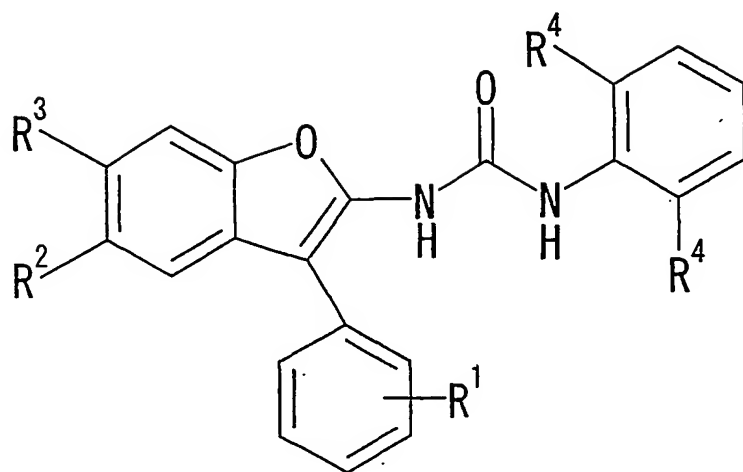


参考例 B 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
102	3-Me	OMe	OMe	H	19	208 (decomp.) (AcOEt)
103	4-Me	OMe	OMe	H	53	236 (decomp.) (AcOEt)

154

104	H	OMe	OMe	H	50	238-241 (AcOEt)
105	2-Me	Et	Et	H	28	250 (decomp.) (AcOEt)
106	3-Me	Et	Et	H	23	225-228 (AcOEt)
107	4-Me	Et	Et	H	26	250-254 (AcOEt)
108	H	Et	Et	H	42	248-251 (AcOEt)
109	2-Me	OEt	OEt	H	45	227 (decomp.) (AcOEt)
110	3-Me	OEt	OEt	H	14	210-212 (AcOEt)
111	H	OEt	OEt	H	45	210-212 (AcOEt)
112	2-Me	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	H	33	238 (decomp.) (AcOEt)
113	3-Me	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	H	34	235 (decomp.) (AcOEt)
114	3-Me	OMe	Me	H	19	208 (decomp.) (AcOEt)
115	2-Me	OMe	OMe	Me	69	280 (decomp.) (AcOEt-hex)
116	2-Me	OMe	OH	H	78	210-212 (THF)
117	2-Me	OMe	OMe	OH	27	224-227 (AcOEt)
118	2-Me	OMe	OH	OMe	36	218-221 (AcOEt)
119	2-Me	OMe	OMe	F	45	280 (decomp.) (CH ₂ Cl ₂)
120	4-F	OMe	OMe	H	36	246 (decomp.) (AcOEt)
121	4-OMe	OMe	OMe	H	58	238 (decomp.) (AcOEt)

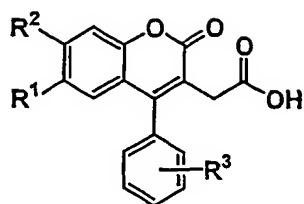
[表 2 6]



参考例B 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
122	2-Me	Cl	Me	OMe	35	282 (decomp.) (THF)
123	H	Me	Me	OMe	28	252 (decomp.) (THF)
124	2-Me	Me	Me	OMe	39	238 (decomp.) (AcOEt)
125	3-Me	Me	Me	OMe	47	230 (decomp.) (AcOEt)
126	2-Me	Me	Cl	OMe	34	242 (decomp.) (AcOEt)
127	3-Me	Me	Cl	OMe	34	238 (decomp.) (AcOEt)
128	3-Me	Me	Cl	Et	23	235-239 (AcOEt)
129	2-Me	Cl	Cl	OMe	17	275-277 (THF)
130	2-Me	F	F	OMe	26	194-196 (THF)
131	2-Me	(CH ₂) ₄		OMe	26	195 (decomp.) (AcOEt)
132	3-Me	(CH ₂) ₄		OMe	47	215 (decomp.) (AcOEt)
133	3-Me	(CH ₂) ₄		Et	32	235 (decomp.) (AcOEt)

参考例A 5 4 ~ 6 3

参考例A 1 3 と同様にして〔表 2 7〕の化合物を得た。

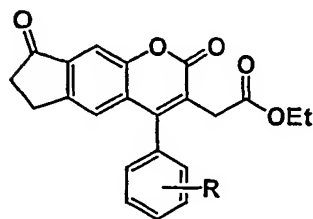


参考例A 番号	R¹	R²	R³	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
54		(CH₂)₄	3-Me	89	203-206 (AcOEt-IPE)
55	Me	Cl	3-Cl	58	262-264 (AcOEt-IPE)
56		(CH₂)₃	3-Cl	63	210-213 (AcOEt-IPE)
57		(CH₂)₄	3-Cl	73	233-238 (AcOEt-IPE)
58	Me	Cl	4-CF₃	96	231-234 (AcOEt-hexane)
59		(CH₂)₃	3,4-Me₂	87	189-191 (AcOEt)
60		(CH₂)₃	3-Cl, 4-F	97	243-244 (AcOEt)
61	Me	Cl	3,4-Me₂	86	225-227 (AcOEt)
62	Br	Me	H	82	256-257 (THF)
63	OMe	Cl	H	61	254-257 (AcOH-H₂O)

参考例A 64～65

参考例A 27と同様にして〔表28〕の化合物を得た。

〔表28〕

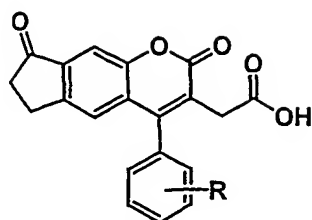


参考例A 番号	R	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
64	3-Cl	82	164-165 (AcOEt)
65	4-CF₃	37	134-135 (Et₂O-hexane)

参考例A 66～67

参考例A 28と同様にして〔表29〕の化合物を得た。

〔表29〕

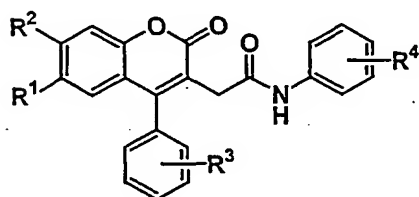


参考例 A R. 番号	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
66 3-Cl	89	173 (decomp.) (AcOEt)
67 4-CF ₃	84	245 (decomp.) (Et ₂ O-IPE)

参考例 B 1 3 4 ~ 1 5 3

参考例 B 1 と同様にして [表 3 0] の化合物を得た。

5 [表 3 0]



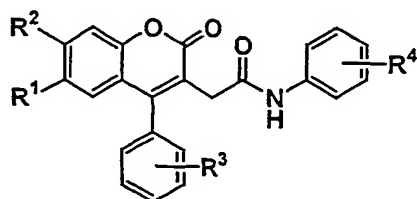
参考例 B 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
134		(CH ₂) ₂ CO	3-Cl	2, 6-(i-Pr) ₂	11	232-234 (THF-AcOEt)
135		(CH ₂) ₂ CO	3-Me	2, 6-(i-Pr) ₂	4	203 - 206 (THF-AcOEt)
136		CO(CH ₂) ₂	3-Cl	2, 6-(OMe) ₂	46	268-271 (THF-AcOEt)
137	Me	Cl	3-Cl	2, 6-Me ₂ , 4-Cl	16	292-295 (THF-IPE)
138	Me	Cl	3-Cl	2-Me, 4-Cl	42	247-249 (AcOEt-IPE)
139	Me	Cl	3-Cl	2-Me, 4-F	74	242-245 (AcOEt-IPE)
140	Me	Cl	3-Cl	2-CH ₂ OH, 4-Cl	41	150 (decomp.) (THF-AcOEt)
141	Me	Cl	3-Cl	2-CH ₂ OMe, 4-Cl	34	180-184 (AcOEt-IPE)
142	Me	Cl	3-Cl	2-CH ₂ OC ₂ H ₄ OMe, 4-Cl	48	126-128 (AcOEt-IPE)
143	Me	Cl	3-Cl	2-Me	79	239-240 (AcOEt-IPE)
144	Me	Cl	3-Cl	2-Et	80	201-203 (AcOEt-IPE)
145	Me	Cl	3-Cl	2-iPr	64	205-207 (AcOEt-IPE)
146	Me	Cl	3-Cl	2-Et, 4-Cl	66	228-231 (THF-AcOEt)
147	Me	Cl	3-Cl	2-Et, 4-F	37	226-227 (THF-AcOEt)
148	Me	Cl	3-Cl	2, 3-Me ₂	56	250-251 (THF-AcOEt)

149	Me	Cl	3-Cl	2, 4-Me ₂	69	220-222 (AcOEt-IPE)
150	Me	Cl	3-Cl	2, 5-Me ₂	59	224-226 (AcOEt-IPE)
151	Me	Cl	3-Cl	2, 3-(CH ₂) ₄	48	242-247 (AcOEt-IPE)
152	Me	Cl	3-Cl	2, 4-Cl ₂	54	207-210 (AcOEt-IPE)
153	Me	Cl	3-Cl	2-Cl, 4-F	44	211-213 (AcOEt-IPE)

参考例B 154～179

参考例B 15と同様にして〔表31〕の化合物を得た。

〔表31〕



5

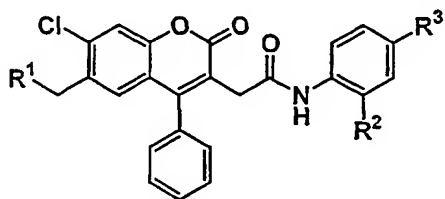
参考例B 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
154	(CH ₂) ₂ CO		3-Cl	2-CF ₃ , 4-Cl	31	180 (decomp.) (AcOEt)
155	(CH ₂) ₂ CO		3-Cl	2-CF ₃ , 4-F	27	150 (decomp.) (AcOEt)
156	CO(CH ₂) ₂		4-CF ₃	2-CF ₃ , 4-F	34	146-148 (THF-IPE)
157	CO(CH ₂) ₂		H	2-CF ₃ , 4-Cl	32	257-260 (THF-AcOEt)
158	CO(CH ₂) ₂		H	2-CF ₃ , 4-F	51	257-259 (THF-AcOEt)
159	(CH ₂) ₄		H	2-CF ₃ , 4-Cl	85	232-234 (THF-AcOEt)
160	(CH ₂) ₄		H	2-CF ₃ , 4-F	47	231-232 (AcOEt)
161	(CH ₂) ₃		3, 4-Me ₂	2-CF ₃ , 4-Cl	83	236-238 (AcOEt)
162	(CH ₂) ₃		3, 4-Me ₂	2-CF ₃ , 4-F	71	253 - 254 (AcOEt)
163	(CH ₂) ₃		3-Cl, 4-F	2-CF ₃ , 4-Cl	85	221 - 223 (AcOEt)
164	(CH ₂) ₃		3-Cl, 4-F	2-CF ₃ , 4-F	57	219 - 222 (AcOEt)
165	(CH ₂) ₄		3-Me	2-CF ₃ , 4-Cl	42	192-196 (AcOEt-IPE)
166	(CH ₂) ₄		3-Me	2-CF ₃ , 4-F	60	215-216 (AcOEt-IPE)
167	Me	Cl	3-Cl	2-CF ₃ , 4-F	50	210-211 (AcOEt-hexane)
168	(CH ₂) ₃		3-Cl	2-CF ₃ , 4-Cl	78	215-219 (AcOEt-hexane)
169	(CH ₂) ₃		3-Cl	2-CF ₃ , 4-F	82	219-222 (AcOEt-hexane)
170	(CH ₂) ₄		3-Cl	2-CF ₃ , 4-Cl	40	214-217 (AcOEt-hexane)
171	(CH ₂) ₄		3-Cl	2-CF ₃ , 4-F	45	220-224 (AcOEt-hexane)
172	Me	Cl	4-CF ₃	2-CF ₃ , 4-Cl	71	261-264 (AcOEt-IPE)
173	Me	Cl	4-CF ₃	2-CF ₃ , 4-F	67	250-252 (AcOEt-IPE)

174	Me	Cl	3, 4-Me ₂	2-CF ₃ , 4-Cl	67	253-254 (THF-IPE)
175	Me	Cl	3, 4-Me ₂	2-CF ₃ , 4-F	67	240 - 241 (THF-IPE)
176	Br	Me	H	2-CF ₃ , 4-Cl	58	223-225 (AcOEt)
177	Br	Me	H	2-CF ₃ , 4-F	56	237-238 (AcOEt)
178	OMe	Cl	H	2-CF ₃ , 4-Cl	81	246-247 (THF-EtOH)
179	OMe	Cl	H	2-CF ₃ , 4-F	52	218-220 (THF-EtOH)

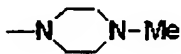
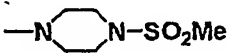
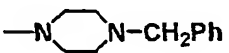
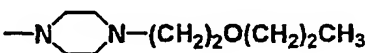
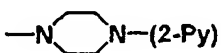
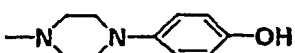
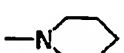

参考例 B 180 ~ 202

参考例 B 74 と同様にして〔表 3 2〕 および〔表 3 3〕 の化合物を得た。

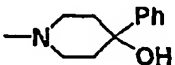


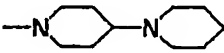
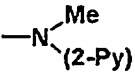
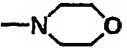
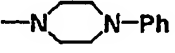
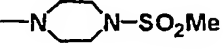
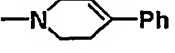
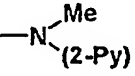
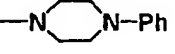
〔表 3 2〕 ~ 〔表 3 3〕



[表 3 2]

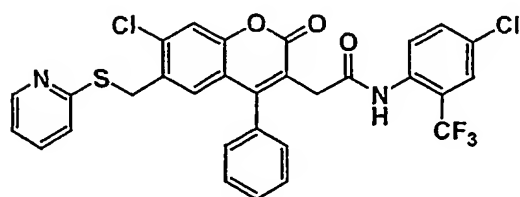
実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
180	NHMe	CF ₃	Cl	65	205-207 (AcOEt)
181	NH(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₃ CH ₃	CF ₃	Cl		104-106 (AcOEt-hexane)
182	NEt ₂	CF ₃	Cl	87	163-164 (AcOEt-IPE)
183		CF ₃	Cl	58	159 (AcOEt-IPE)
184		CF ₃	Cl	73	205-208 (AcOEt-IPE)
185		CF ₃	Cl	49	158-160 (AcOEt-IPE)
186		CF ₃	Cl	50	173-175 (AcOEt-IPE)
187		CF ₃	Cl	96	205-207 (AcOEt-IPE)
188		CF ₃	Cl	77	193 (decomp.) (AcOEt-IPE)
189		CF ₃	Cl	74	191-194 (AcOEt-IPE)
190		CF ₃	Cl	86	203-207 (AcOEt)

[表 3 3]

191		CF ₃	Cl	89	194-197 (AcOEt-IPE)
192		CF ₃	Cl	73	196-197 (AcOEt-IPE)
193		CF ₃	Cl	20	201-204 (AcOEt-IPE)
194		CF ₃	Cl	32	186-188 (AcOEt)
195		CF ₃	Cl	20	219-220 (THF-IPE)
196	NEt ₂	CF ₃	F	25	206-207 (AcOEt-hexane)
197		CF ₃	F	87	200-203 (AcOEt-hexane)
198		CF ₃	F	83	203-204 (AcOEt-hexane)
199		CF ₃	F	82	216-218 (AcOEt-IPE)
200		CF ₃	F	84	198-200 (AcOEt-EtOH)
201		CF ₃	F	32	207-208 (THF-IPE)
202		Me	Cl	22	239-241 (THF-IPE)

参考例 B 2 0 3

- 5 2-[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(ピリジン-2-イルチオ)メチル]-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成

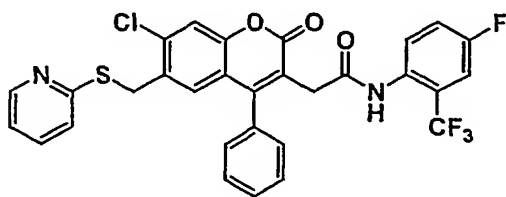


2-[6-(ブロモメチル)-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢

酸 (0.21 g) のTHF (5 ml) 溶液にDMF (1滴) およびオギザリルクロリド (86 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮して得られた残渣をTHF (3 ml) に溶解し、4-クロロ-2-トリフルオロメチルアニリン (72 ml) および水素化ナトリウム (60%、油性) (23 mg) のTHF (2 ml) 懸濁液に0℃にて滴下した。室温で12時間攪拌したのち反応液に水を加え生成物を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をTHF (10 ml) に溶解し、2-メルカプトピリジン(0.088 g)とDBU(0.118 ml)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄したのち硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物を無色結晶 (205 mg, 65%) として得た。融点：213–215℃。

参考例B 204

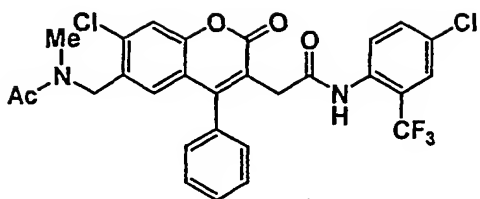
2-[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(ピリジン-2-イルチオ)メチル]-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成



参考例B 203と同様にして表題化合物 (収率：71%) を得た。融点：195–196℃ (AcOEt-IPE)。

参考例B 205

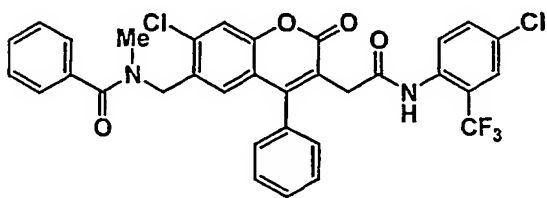
2-[6-[[アセチル(メチル)アミノ]メチル]-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成



2-[6-[(メチルアミノ)メチル]-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (参考例 B 1 8 0) (0.20 g) の THF 溶液 (5 ml) に トリエチルアミン (0.11 ml) と 塩化アセチル (0.033 ml) を加え、3 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄したのち硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (担体: シリカゲル、展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン = 1 : 4) で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物を無色結晶 (105 mg, 48%) として得た。融点: 199-201 °C。

参考例 B 2 0 6

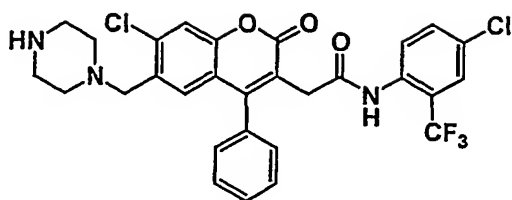
2-[6-[[ベンゾイル(メチル)アミノ]メチル]-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成



参考例 B 2 0 5 と同様にして表題化合物 (収率: 66%) を得た。融点: 215-216 °C (AcOEt-Hexane)。

参考例 B 2 0 7

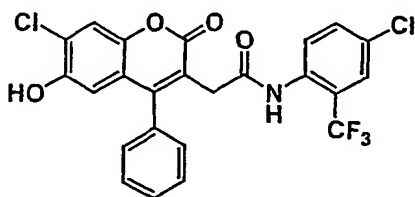
2-[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-(ピペラジン-1-イル)メチル-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成



2-[6-(ブロモメチル)-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢酸 (0.28 g) のTHF (7 ml) 溶液にDMF (1滴) およびオギザリルクロリド (120 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮して得られた残渣をTHF (5 ml) に溶解し、2-クロロ-4-トリフルオロメチルアニリン (101 ml) および水素化ナトリウム (60%、油性) (32 mg) のTHF (3 ml) 懸濁液に0℃にて滴下した。室温で12時間攪拌したのち反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をTHF (10 ml) に溶解し、tert-ブチル 1-ピペリジンカルボキシレート (0.191 g) とトリエチルアミン (0.14 ml) を加え、5時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸 (10 ml) に溶解し濃塩酸 (10 ml) を加えた後、30分間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、抽出液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物を無色結晶 (122 mg, 30%) として得た。融点: 237-242℃。

参考例B208

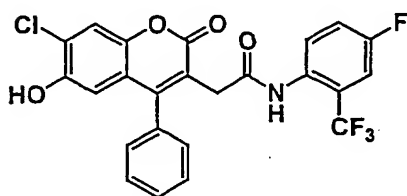
2-(7-クロロ-6-ヒドロキシ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成



2-(7-クロロ-6-メトキシ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (参考例B 1 7 8) (3.20 g)の塩化メチレン溶液(10 ml)に1M三臭化ホウ素/塩化メチレン溶液(31.6 ml, 31.6 mmol)を加え室温で3日間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ濃塩酸を加えた。
 5 沈殿物を濾取し、イソプロパノールとエーテルで順次洗浄して表題化合物を無色結晶(2.05 g, 64%)として得た。一部をTHF-イソプロピルエーテルから再結晶して融点を測定した。融点: 246-247 °C。

参考例B 2 0 9

10 2-(7-クロロ-6-ヒドロキシ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成

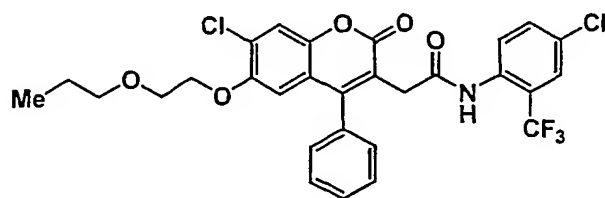


参考例B 2 0 8と同様にして表題化合物 (収率: 58%) を得た。融点: 240-243 °C (AcOEt-Hexane)。

15

参考例B 2 1 0

2-(7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-(2-プロポキシエトキシ)-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成



20 2-(7-クロロ-6-ヒドロキシ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (参考例B 2 0 8) (0.30 g)のDMF溶液(5 ml)に2-クロロエチルエチルエーテル(0.31 ml)、炭酸カリウム(0.23 g)、よう化ナトリウム(0.15 g)を加え120°Cで30分間攪拌した。反応

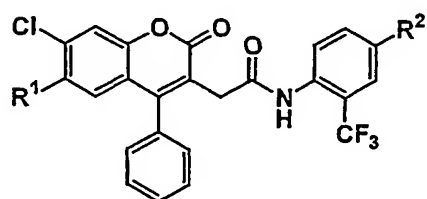
液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄したのち硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物を無色結晶 (151 mg, 43%) として得た。融点: 170-171 °C。

5

参考例 B 2 1 1 ~ 2 1 3

参考例 B 2 1 0 と同様にして [表 3 4] の化合物を得た。

[表 3 4]

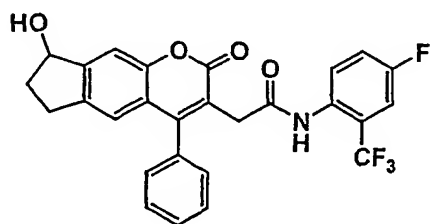


参考例 B 番号	R ¹	R ²	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
211	O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	F	32%	161-162 (AcOEt-IPE)
212	O(CH ₂) ₂ OPh	Cl	54%	176-177 (AcOEt-IPE)
213	O(CH ₂) ₂ OPh	F	52%	189-190 (AcOEt-IPE)

10

参考例 B 2 1 4

N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル)アセトアミドの合成



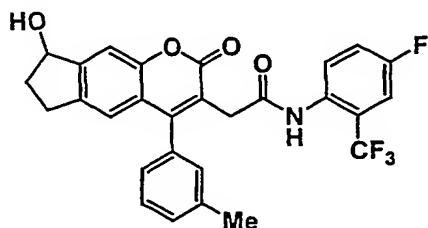
15

氷冷下、NaBH₄ (30 mg) のDME (2 ml) 懸濁液に2-(2,8-ジオキソ-4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル)-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-アセトアミド (参考例 B 8 8) (170 mg) を加え、さらにメタノール (1 ml) を加えて室温で10分間攪拌した。反応液を希塩酸に注

ぎ込み、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して表題化合物を無色結晶 (110 mg、収率 65%) として得た。一部を酢酸エチルから再結晶して融点を測定した。融点：217–218 °C。

5 参考例 B 2 1 5

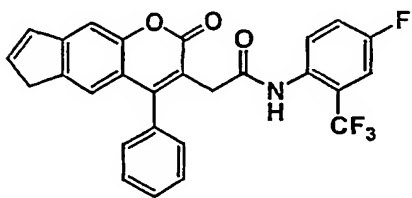
N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[8-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-2-オキソ-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル]アセトアミドの合成



10 参考例 B 2 1 4 と同様にして表題化合物 (収率：82%) を得た。融点：225–227 °C (AcOEt)。

参考例 B 2 1 6

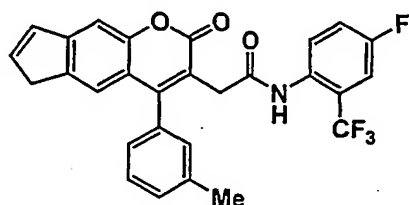
15 N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(4-フェニル-2-オキソ-2,6-ジヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル)アセトアミドの合成



20 N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-(8-ヒドロキシ-2-オキソ-4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル)アセトアミド (参考例 B 2 1 4) (250 mg) のトルエン (50 ml) 溶液に p-TsOH · 1 水和物 (300 mg) を加え 30 分間加熱還流した。反応液を濃縮したのち、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン–酢酸エチル = 3 : 1) にて生成して表題化合物を無色結晶 (200 mg、収率 74%) として得た。一部を THF から再結晶して融点を測定した。融点：217–218 °C。

参考例B 2 1 7

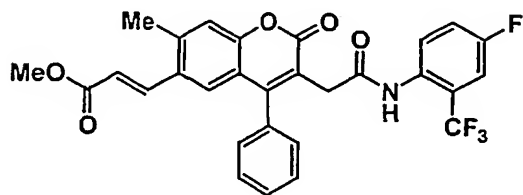
N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[4-(3-メチルフェニル)-2-オキソ-2,6-ジヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル]アセトアミドの合成



参考例B 2 1 6と同様にして表題化合物(収率:55%)を得た。融点:196-197 °C (AcOEt-Hexane)。

参考例B 2 1 8

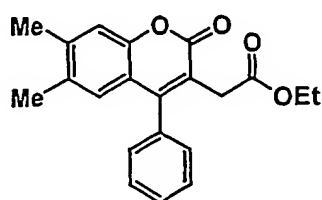
(2E)-3-[3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル]-7-メチル-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-6-イル]プロペン酸メチルの合成



アルゴン雰囲気下2-(6-ブロモ-7-メチル-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド(参考例B 1 7 7) (500 mg) のDMF (5 mL) 溶液にアクリル酸メチル (0.14 mL)、Et₃N (0.21 mL)、Pd(OAc)₂ (5 mg)、トリフェニルフォスフィン (10 mg) を加えて120°Cで10時間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を希塩酸、NaHCO₃水溶液、水で順次洗浄したのち、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して表題化合物を無色結晶 (360 mg、収率 72%) として得た。一部を酢酸エチルから再結晶して融点を測定した。融点: 233-236 °C。

参考例A 6 8

2-(6,7-ジメチル-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)酢酸エチルの合成

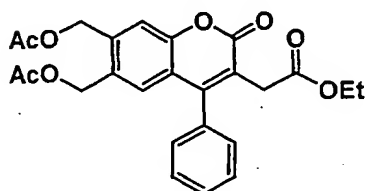


参考例A 2 1と同様にして表題化合物(収率:75%)を得た。融点:127-128 °C (AcOEt-Hexane)。

5

参考例A 6 9

2-[6,7-ビス(アセトキシメチル)-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢酸エチルの合成



10

2-(6,7-ジメチル-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)酢酸エチル (0.50 g) の酢酸エチル (20 ml) 溶液にN-ブロモコハク酸イミド (0.66 g) および2,2'-アゾイソブチロニトリル (24.4 mg) を加え、1時間加熱還流した。反応液を冷却後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。

15

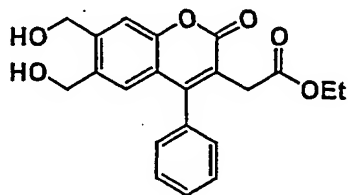
得られた残渣をDMF (10 ml) に溶解し、無水酢酸ナトリウム (488 mg) を加えて60 °Cにて5時間攪拌した。反応液に水を加え生成物を酢酸エチルにて抽出し、抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

20

(展開溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製し、さらにエーテル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (281 mg、収率42%) を得た。融点: 95-96 °C。

参考例A 7 0

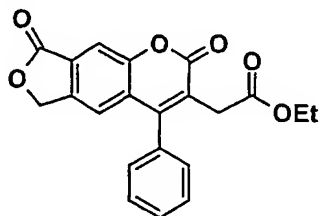
2-[6,7-ビス(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢酸エチルの合成



2-[6,7-ビス(アセトキシメチル)-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢酸エチル (240 mg) のエタノール (4 ml) 溶液にDBU (0.4 ml) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml) を加えて希釈したのち、1規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をエーテルから再結晶して表題化合物 (167 mg、収率86%) を得た。融点：130-131 °C。

参考例A71

2-(2,8-ジオキソ-4-フェニル-6,8-ジヒドロ-2H-フロ[3,4-g]クロメン-3-イル)酢酸エチルの合成

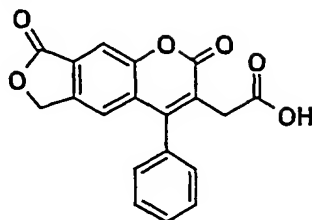


2-[6,7-ビス(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢酸エチル (150 mg) のジクロロメタン (3 ml) 溶液に二酸化マンガン (1.5 g) を加え、室温にて一夜攪拌した。触媒を濾去したのち、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をTHFから再結晶して表題化合物 (98 mg、収率66%) を得た。融点：222-223 °C。

参考例A72

2-(2,8-ジオキソ-4-フェニル-6,8-ジヒドロ-2H-フロ[3,4-g]クロメン-3-イル)酢

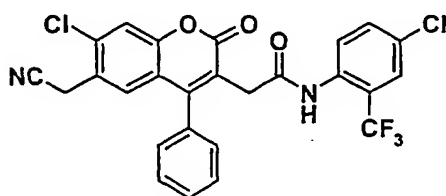
酸の合成



2-(2,8-ジオキソ-4-フェニル-6,8-ジヒドロ-2H-フロ[3,4-g]クロメン-3-イル)酢酸エチル (58 mg) を酢酸 (2 ml) および濃塩酸 (1 ml) に溶解し、30分間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をTHF (10 ml) および酢酸エチル (50 ml) の混合溶媒に溶解したのち、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をTHF-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 (72 mg、収率92%) を得た。融点: 226-227 °C。

参考例B 2 1 9

2-[7-クロロ-6-(シアノメチル)-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)アセトアミドの合成

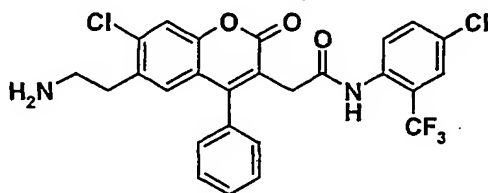


2-[6-(ブロモメチル)-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢酸 (1.6 g) のTHF (40 ml) 溶液にDMF (5滴) およびオギザリルクロリド (0.7 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮して得られた残渣をTHF (20 ml) に溶解し、4-クロロ-2-トリフルオロメチルアニリン (0.55 ml) および水素化ナトリウム (60%、油性) (176 mg) のTHF (20 ml) 懸濁液に0 °Cにて滴下した。室温で12時間攪拌したのち反応液に水を加え生成物を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた2-[6-(ブロモメチル)

ル)-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-(4-クロロ-2-トリ
フルオロメチルフェニル)アセトアミドの粗結晶をDMF (6 ml) に溶解し、青酸ナ
トリウム (0.13 g) を加えて3時間攪拌した。反応液に水を加え、生じた沈殿を
濾取し、水、メタノール、エーテルで順次洗浄した。得られた沈殿をシリカゲル
5 カラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム-酢酸エチル-ヘキサン= 5:1:4) にて精製し、さらにTHF-ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題
化合物 (480 mg、収率55%) を得た。融点: 247-248 °C。

参考例 B 2 2 0

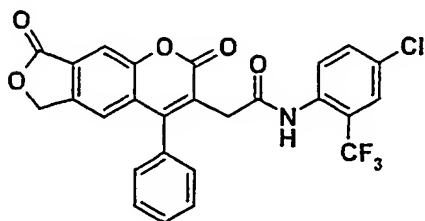
- 10 2-[6-(アミノエチル)-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-
(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)アセトアミドの合成



- 15 2-[7-クロロ-6-(シアノメチル)-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-
N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)アセトアミド (100 mg) のTHF (5
ml) 溶液にラネーコバルト (100 mg) を加え、水素雰囲気下 (4.5 気圧) 室温に
て7時間攪拌した。触媒を濾去したのち濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を
酢酸エチル再結晶して表題化合物 (27 mg、収率27%) を得た。融点: 165-
167 °C。

- 20 参考例 B 2 2 1

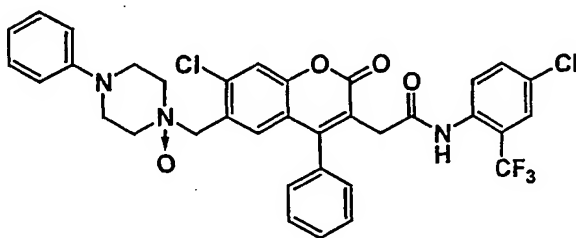
2-(2,8-ジオキソ-4-フェニル-6,8-ジヒドロ-2H-フロ[3,4-g]クロメン-3-イル)-
N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成



参考例B 1 5と同様にして表題化合物（収率：71%）を得た。融点：253－254 °C（AcOEt-IPE）。

参考例B 2 2 2

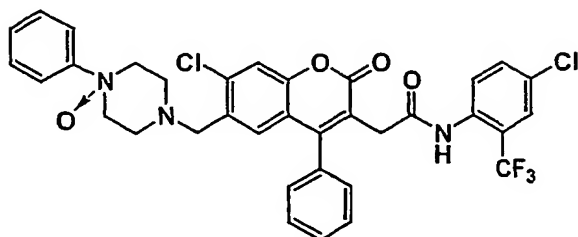
- 5 2-[7-クロロ-6-[(1-オキシド-4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成



- 10 2-[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド(1.0 g)のクロロホルム溶液(5 ml)にmCPBA(0.41 g)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル－メタノール－アンモニア水=85：15：1）に付して精製し、さらに酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物（218 mg、収率
- 15 21%）を得た。融点：157－159 °C。

参考例B 2 2 3

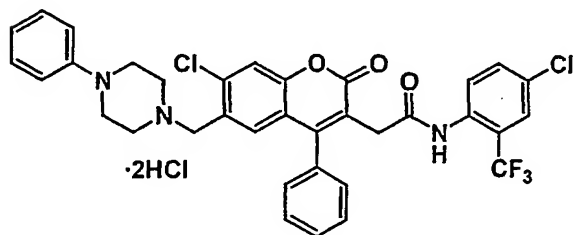
- 20 2-[7-クロロ-6-[(4-オキシド-4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成



2-[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-
2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトア
ミド(1.0 g)のクロロホルム溶液(5 ml)にmCPBA(0.41 g)を加え、室温で30分間攪
拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢
酸エチル-メタノール-アンモニア水=85:15:1)に付し、2-[7-クロロ-6-
[(1-オキシド-4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-2-オキソ-4-フェニル-2H-ク
ロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド
(参考例B 2 2 2)を分取したあとの微量成分をさらにHPLC(CHIRALCEL OD、ヘ
キサノール-エタノール=8:2)で精製して表題化合物(71 mg、収率7%)を得た。融
点:183-184 °C。

参考例B 2 2 4

2-[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-
2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトア
ミド 塩酸塩の合成

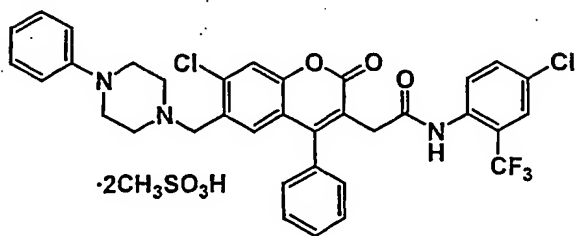


2-[6-(ブロモメチル)-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢
酸(0.41 g)のTHF(10 ml)溶液にDMF(1滴)およびオギザリルクロリド(0.2
ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮して得られた残
渣をTHF(5 ml)に溶解し、4-クロロ-2-トリフルオロメチルアニリン(0.14
ml)および水素化ナトリウム(60%、油性)(44 mg)のTHF(5 ml)懸濁液に
0 °Cにて滴下した。室温で12時間攪拌したのち反応液に水を加え生成物を酢酸
エチルにて抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭
酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マ
グネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた2-[6-(ブロモメチ

ル)-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)アセトアミドの粗結晶のDMF(10 ml)溶液に1-フェニルピペラジン(0.166 g)と炭酸カリウム(0.285 g)を加え、80℃で30分間攪拌した。冷却後、反応液を酢酸エチル(5 ml)で希釈し、水(120 ml)に注ぎ込んだ。生じた沈殿物を濾取し、水(20 ml)、エタノール(10 ml)で順次洗浄した。濾取した結晶をTHF(6 ml)に溶解したのち、濃塩酸(0.26 ml)を加え、20分間攪拌した。沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄して表題化合物(491 mg、収率70%)を得た。融点：238-239 °C。

10 参考例B 2 2 5

2-[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド メタンスルホン酸塩の合成

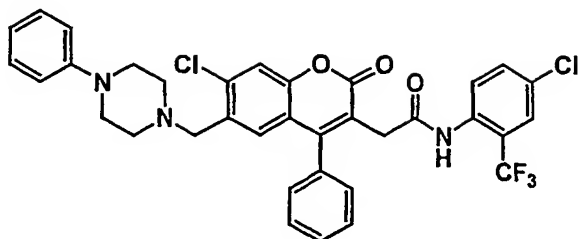


15 参考例B 2 2 4と同様にして表題化合物(収率：67%)を得た。融点：198-204 °C (THF-EtOH)。

参考例B 2 2 6

2-[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成(参考例B 7 5の化合物の別途合成法)

20

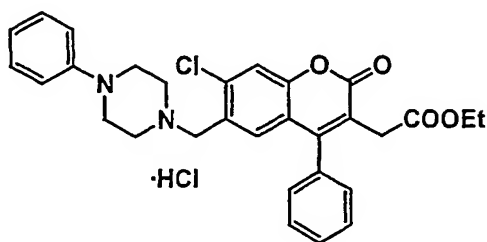


- 2-[6-(ブロモメチル)-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]酢酸 (0.41 g) のTHF (10 ml) 溶液にDMF (1滴) およびオギザリルクロリド (0.2 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮して得られた残渣をTHF (5 ml) に溶解し、4-クロロ-2-トリフルオロメチルアニリン (0.14 ml) および水素化ナトリウム (60%、油性) (44 mg) のTHF (5 ml) 懸濁液に 0℃にて滴下した。室温で1.2時間攪拌したのち反応液に水を加え生成物を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を1規定塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた2-[6-(ブロモメチル)-7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル]-N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)アセトアミドの粗結晶のDMF (10 ml) 溶液に1-フェニルピペラジン (0.166 g) と炭酸カリウム (0.285 g) を加え、80℃で30分間攪拌した。冷却後、反応液を酢酸エチル (5 ml) で希釈し、水 (120 ml) に注ぎ込んだ。生じた沈殿物を濾取し、水 (20 ml)、エタノール (10 ml) で順次洗浄した。濾取した結晶をTHF (6 ml) に溶解したのち、濃塩酸 (0.26 ml) を加え、20分間攪拌した。沈殿物を濾取し、酢酸エチルで洗浄した。濾取した沈殿のエタノール (10 ml) 懸濁液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、20分間攪拌した。沈殿物を濾取し、水 (20 ml)、エタノール (10 ml) で順次洗浄した。濾取した結晶をTHF (20 ml) に溶解させたのち、硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF-エタノールから再結晶して表題化合物を無色結晶 (0.431 g、収率 63%) として得た。融点：201-203 °C。

参考例A 7 3

- 25 [7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-

2H-クロメン-3-イル]酢酸エチル・塩酸塩の合成



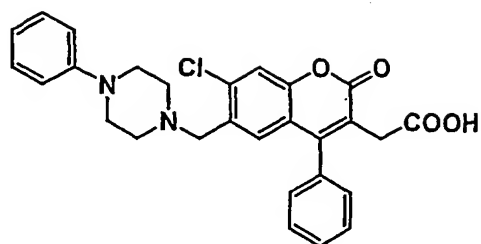
窒素気流下に (7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル) 酢酸エチル (100 g)、N-ブロモコハク酸イミド (59.9 g)、2,2'-アゾビス-2,4-ジメチルバレロニトリル (3.48 g) を AcO^tBu (700 ml) に懸濁し、80℃で2時間攪拌した。反応液を冷却し、25℃以下でトリエチルアミン (34.03 g) を10分で滴下し、引き続き内温40℃以下でフェニルピペラジン (45.47 g) を15分かけて滴下した。滴下終了後室温で2時間攪拌した。反応液にエタノール (500 ml) を15分かけて滴下し、さらに水 (200 ml) を15分かけて滴下した。滴下終了後室温で30分、さらに氷冷下で1時間攪拌した。生じた結晶をろ過し、50%エタノールで洗浄して[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-3-イル]酢酸エチルの粗結晶 (100 g: 収率69%) を得た。

こうして得られた粗結晶 (70 g) をエタノール (280 ml,) および AcO^tBu (280 ml) の混合溶液に懸濁し、40℃で濃塩酸 (12.2 ml) を加えた。40℃で30分攪拌後、室温まで冷却しさらに氷冷し、1時間攪拌した。生じた結晶をろ過し、50%エタノールで洗浄して表題化合物 (72 g: 回収率96%) を白色結晶として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J = 7$ Hz), 3.20-3.50 (4H, m), 3.41 (2H, s), 3.50-3.65 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.20-4.35 (2H, m), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.40 (5H, m), 7.52 (1H, s), 7.50-7.65 (3H, m), 7.80-7.90 (1H, brs).

参考例A74

[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-2H-クロメン-3-イル]酢酸の合成

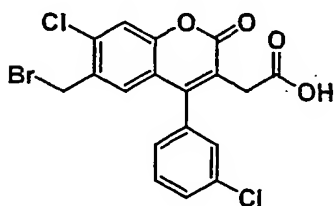


[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-
 2H-クロメン-3-イル]酢酸エチル・塩酸塩 (40 g) をエタノール (120 ml) に懸
 濁し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (144.5 ml) を加えた。70℃で1時間攪拌して
 5 得られた黄色澄明液を、エタノール (40 ml) および6N塩酸 (49.4 ml) の混合溶
 液中に45分かけて滴下した。40℃で反応液を8% 炭酸水素ナトリウムでpH 5.5～
 6.0に調整した。pHが安定した後内温35～40℃で15分攪拌し、室温まで冷却し室
 温で30分攪拌した。生じた結晶をろ過し、30%エタノールで洗浄して、表題化合
 物 (34 g : 収率96%) を白色結晶として得た。

10 NMR (CDCl₃) δ : 2.45-2.70 (2H, m), 2.90-3.25 (3H, m), 3.39 (2H, s),
 3.40-3.85 (4H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 6.80-7.00 (2H, m), 7.10-7.70
 (10H, m).

参考例A 7 5

15 [6-(ブロモメチル)-7-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-2H-クロメン-3-
 イル]酢酸の合成

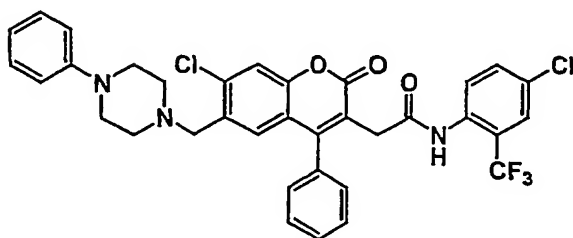


参考例A 2 4と同様にして表題化合物を得た。

20 NMR (CDCl₃) δ : 3.36 (1H, d, J = 17 Hz), 3.47 (1H, d, J = 17 Hz), 4.60
 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.18 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.55
 (2H, m).

参考例 B 2 2 7

2-[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-
2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトア
ミドの合成 (参考例 B 7 5 の化合物の別途合成法)



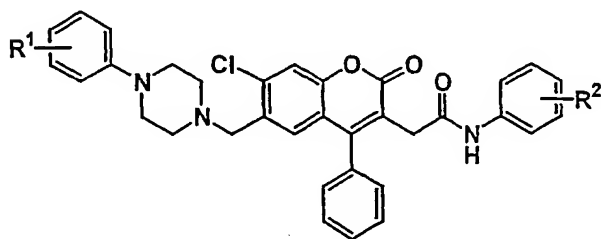
[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-
2H-クロメン-3-イル]酢酸 (500 g) を THF (5 L) および DMF (5 ml) の混合溶液
に懸濁し、氷冷下 5℃ 以下に冷却した。チオニルクロリド (150 ml) を同温で滴
下した。滴下終了後室温に戻し、25～30℃ で 5 時間攪拌した。反応液にトルエン
(2 L) を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を THF (5 L) に懸濁し、4-クロロ-
2-(トリフルオロメチル)アニリン (250 g) を加え、80℃ で 5 時間還流した。反応
液を 40℃ まで冷却しアセトン (5 L)、水 (2.5 L) を加えた。25%アンモニア水
で pH=7.6 に調整し、15～20℃ で 30 分間攪拌した。晶出した結晶を遠心分離器で分
離し、アセトンおよび水で洗浄して、表題化合物 (487g : 収率 71%) を得た。

融点 : 201–203 °C。

参考例 B 2 2 8 ~ 2 4 8

参考例 B 7 4 と同様にして [表 3 5] の化合物を得た。

[表 3 5]



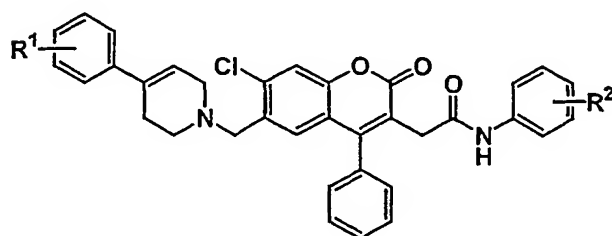
参考例 B 番号	R ¹	R ²	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
-------------	----------------	----------------	-----------	-----------------

228	4-Cl	2-CF ₃ , 4-Cl	47	215-217 (AcOEt-hexane)
229	4-Cl	2-CF ₃ , 4-F	22	185-187 (THF-AcOEt)
230	3-Cl	2-CF ₃ , 4-Cl	42	203-205 (AcOEt-hexane)
231	3-Cl	2-CF ₃ , 4-F	59	180-182 (THF-AcOEt)
232	4-F	2-CF ₃ , 4-Cl	48	205-208 (AcOEt-hexane)
233	4-F	2-CF ₃ , 4-F	43	201-202 (THF-AcOEt)
234	3-F	2-CF ₃ , 4-Cl	86	196-199 (THF-AcOEt)
235	3-F	2-CF ₃ , 4-F	61	180-182 (THF-AcOEt)
236	3, 4-F ₂	2-CF ₃ , 4-Cl	55	192-195 (THF-AcOEt)
237	3, 4-F ₂	2-CF ₃ , 4-F	46	196-199 (THF-AcOEt)
238	3, 4-F ₂	2-Me, 4-Cl	55	203-206 (THF-AcOEt)
239	3-Me	2-CF ₃ , 4-Cl	58	190-192 (THF-AcOEt)
240	3-Me	2-CF ₃ , 4-F	49	168-170 (THF-AcOEt)
241	3-Me	2-Me, 4-Cl	67	235-238 (THF-AcOEt)
242	3, 4-(Me) ₂	2-CF ₃ , 4-Cl	70	208-211 (THF-AcOEt)
243	3, 4-(Me) ₂	2-CF ₃ , 4-F	77	186-187 (THF-AcOEt)
244	3-CF ₃	2-CF ₃ , 4-Cl	41	183-186 (AcOEt-hexane)
245	3-CF ₃	2-CF ₃ , 4-F	62	198-201 (THF)
246	3-CF ₃	2-Me, 4-Cl	89	232-234 (THF)
247	2, 3, 5-(Me) ₃ , 4-OH	2-CF ₃ , 4-Cl	22	216-218 (THF-AcOEt)
248	2, 3, 5-(Me) ₃ , 4-OH	2-CF ₃ , 4-F	22	220-221 (THF-AcOEt)

参考例B 249～268

参考例B 74と同様にして〔表36〕の化合物を得た。

〔表36〕



5

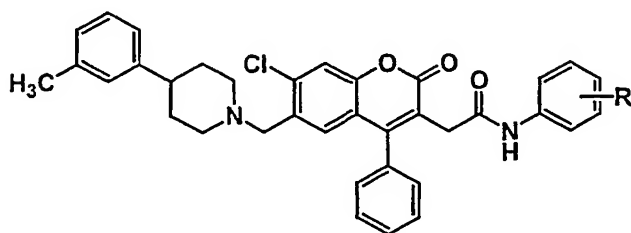
参考例B 番号	R ¹	R ²	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
249	H	2-Me, 4-Cl	66	213-216 (AcOEt-IPE)
250	H	2, 3, 4-F ₃	47	169-174 (AcOEt-IPE)
251	4-Cl	2-CF ₃ , 4-Cl	49	194-197 (THF-AcOEt-hexane)
252	4-Cl	2-CF ₃ , 4-F	49	178-184 (THF-AcOEt-hexane)
253	4-Cl	2-Me, 4-Cl	55	218-220 (THF-AcOEt-hexane)
254	3-Cl	2-CF ₃ , 4-Cl	51	193-195 (AcOEt-hexane)
255	3-Cl	2-CF ₃ , 4-F	37	170-174 (AcOEt-hexane)
256	3-Cl	2-Me, 4-Cl	41	199-200 (AcOEt-hexane)
257	3-F	2-CF ₃ , 4-Cl	49	110-114 (AcOEt-hexane)
258	3-F	2-CF ₃ , 4-F	40	184-187 (AcOEt-hexane)
259	3-F	2-Me, 4-Cl	52	211-217 (AcOEt-hexane)
260	4-Me	2-CF ₃ , 4-Cl	56	217-222 (THF-AcOEt-hexane)

261	4-Me	2-CF ₃ , 4-F	45	210-219 (THF-AcOEt-hexane)
262	4-Me	2-Me, 4-Cl	27	189-191 (THF-AcOEt-hexane)
263	3-Me	2-CF ₃ , 4-Cl	47	183-188 (AcOEt-hexane)
264	3-Me	2-CF ₃ , 4-F	37	134-135 (AcOEt-hexane)
265	3-Me	2-Me, 4-Cl	28	196-200 (AcOEt-hexane)
266	3-CF ₃	2-CF ₃ , 4-Cl	10	194-196 (AcOEt)
267	3-CF ₃	2-CF ₃ , 4-F	53	164-167 (AcOEt-hexane)
268	3-CF ₃	2-Me, 4-Cl	14	120 (decomp.) (AcOEt)

参考例 B 2 6 9 ~ 2 7 1

参考例 B 7 4 と同様にして [表 3 7] の化合物を得た。

[表 3 7]



5

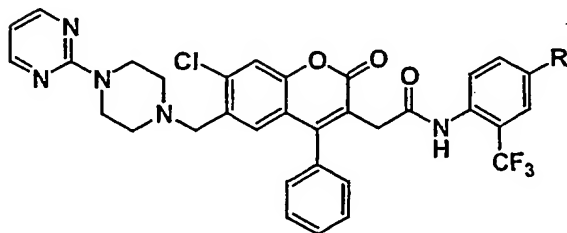
参考例 B

番号	R	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
269	2-CF ₃ , 4-Cl	33	208-211 (AcOEt-hexane)
270	2-CF ₃ , 4-F	37	182-184 (AcOEt-hexane)
271	2-Me, 4-Cl	34	177-180 (AcOEt-hexane)

参考例 B 2 7 2 ~ 2 7 3

参考例 B 7 4 と同様にして [表 3 8] の化合物を得た。

[表 3 8]



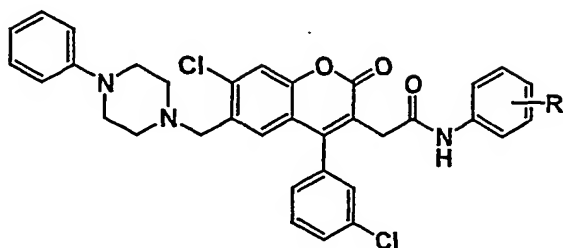
10

参考例 B 番号	R	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
272	Cl	52	214-217 (AcOEt-IPE)
273	F	55	203-205 (AcOEt-IPE)

参考例B 274～276

参考例B 74と同様にして〔表39〕の化合物を得た。

〔表39〕



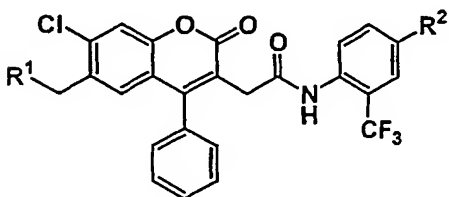
参考例B 番号	R	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
274	2-CF ₃ , 4-Cl	67	216-218 (THF-AcOEt)
275	2-CF ₃ , 4-F	64	227-229 (THF-AcOEt)
276	2-Me, 4-Cl	73	240-242 (THF-AcOEt)

5

参考例B 277～283

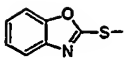
参考例B 203と同様にして〔表40〕の化合物を得た。

〔表40〕



参考例B 番号	R ¹	R ²	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
277		Cl	64	227-230 (THF-AcOEt)
278		Cl	57	262-264 (THF-AcOEt)
279		F	24	212-215 (THF-AcOEt)
280		F	43	245-247 (THF-AcOEt)
281		Cl	72	254-256 (THF-AcOEt)

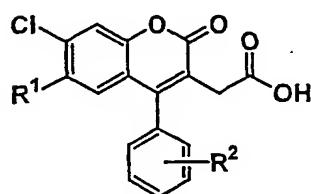
183

282		F	59	251-253 (THF-AcOEt)
283	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{S}$	Cl	6	120-122 (THF-AcOEt)

参考例A 76～87

参考例A 13と同様にして〔表41〕の化合物を得た。

〔表41〕

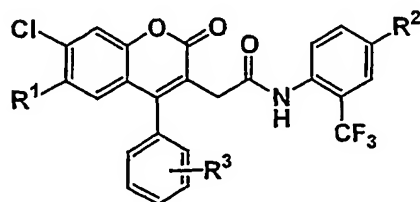


参考例A 番号	R ¹	R ²	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
76	Me	3-Me	80	250-253 (AcOEt)
77	Me	3, 5-Me ₂	61	228-230 (AcOEt-IPE)
78	Me	4-F	80	253-257 (AcOEt)
79	Me	4-Cl	87	238-241 (AcOEt)
80	Me	3-Cl, 4-F	88	258 (decomp.) (AcOEt)
81	Me	3, 4-F ₂	77	262-264 (AcOEt)
82	Me	3-Br	93	270 (decomp.) (AcOEt)
83	Me	4-OCF ₃	93	183-186 (AcOEt)
84	Me	3-OCF ₃	71	187-191 (AcOEt)
85	F	H	92	209-210 (AcOEt-hexane)
86	F	3-Cl	77	213-215 (IPE-hexane)
87	Me	3-NO ₂	74	260 (decomp.) (AcOEt)

参考例B 284～307

参考例B 15と同様にして〔表42〕の化合物を得た。

〔表42〕

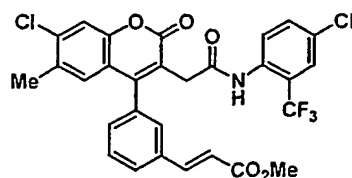


参考例B	R ¹	R ²	R ³	収率	融点 (°C) (再結晶溶媒)
------	----------------	----------------	----------------	----	-----------------

番号					(%)	
284	Me	Cl	3-Me	85	235-237	(THF-AcOEt)
285	Me	F	3-Me	67	218-220	(THF-AcOEt)
286	Me	Cl	3, 5-(Me) ₂	65	266-267	(THF)
287	Me	F	3, 5-(Me) ₂	68	274-275	(THF)
288	Me	Cl	4-Cl	80	284-286	(THF-AcOEt)
289	Me	F	4-Cl	77	272-273	(THF-AcOEt)
290	Me	Cl	4-F	73	272-273	(THF-AcOEt)
291	Me	F	4-F	70	271-272	(THF-AcOEt)
292	Me	Cl	3-Cl, 4-F	83	240-241	(THF-AcOEt)
293	Me	F	3-Cl, 4-F	86	230-231	(THF-AcOEt)
294	Me	Cl	3, 4-F ₂	69	248-251	(THF-AcOEt)
295	Me	F	3, 4-F ₂	71	253-255	(THF-AcOEt)
296	Me	Cl	3-Br	81	221-222	(THF-AcOEt)
297	Me	F	3-Br	80	222-223	(THF-AcOEt)
298	Me	Cl	4-OCF ₃	76	239-241	(THF-AcOEt)
299	Me	F	4-OCF ₃	70	239-240	(THF-AcOEt)
300	Me	Cl	3-OCF ₃	40	171-175	(THF-AcOEt)
301	Me	F	3-OCF ₃	51	166-169	(THF-AcOEt)
302	Me	Cl	3-NO ₂	80	234-236	(THF-AcOEt)
303	Me	F	3-NO ₂	80	235-238	(THF-AcOEt)
304	F	Cl	H	63	199-203	(AcOEt-hexane)
305	F	F	H	68	204-206	(AcOEt-hexane)
306	F	Cl	3-Cl	67	200-201	(AcOEt-hexane)
307	F	F	3-Cl	77	206-207	(AcOEt-hexane)

参考例 B 3 0 8

(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸メチルの合成



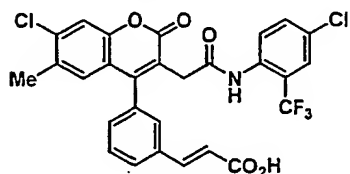
2-[4-(3-ブロモフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (500 mg) の DMF (5 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、アクリル酸メチル (0.14 ml)、トリエチルアミン (0.21 ml)、Pd(OAc)₂ (5 mg)、トリフェニルホスフィン (10 mg) を加え、120℃で3時間加熱した。反応終了後水を加え、酢酸エチルにて抽出

した。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル＝2：1）にて精製し、さらにTHF-酢酸エチルから再結晶して、表題化合物を無色結晶（333 mg、収率 67%）として得た。融点：202-204℃。

5

参考例 B 3 0 9

(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸の合成



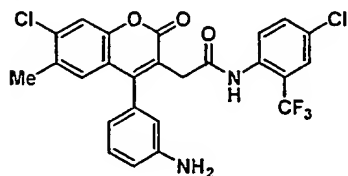
10

(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル)-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸エチル（200 mg）のエタノール（5 ml）およびTHF（2 ml）の混合溶液に1 N水酸化ナトリウム水溶液（3 ml）を加え、室温で4時間攪拌した。1 N塩酸（10 ml）を加えた後酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をTHF-酢酸エチルから再結晶して表題化合物を無色結晶（137 mg、収率 70%）として得た。融点：191-194℃。

15

参考例 B 3 1 0

2-[4-(3-アミノフェニル)-7-クロロ-6-メチル-2-オキシ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成



2-[7-クロロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-オキシ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド（300 mg）のエタノール（2 ml）およびTHF（5 ml）の混合溶液にラネーニッケル（50 mg）を

25

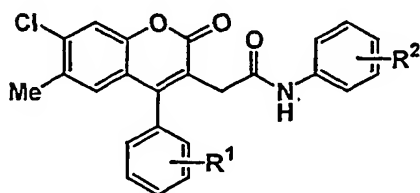
加え、水素雰囲気下、室温で5時間撹拌した。触媒を濾去した後、反応液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=2：1）にて精製し、さらにTHF-酢酸エチルから再結晶して、表題化合物を無色結晶（166 mg、収率 59%）として得た。融点：206-207℃。

5

参考例B 311～316

参考例B 1と同様にして〔表43〕の化合物を得た。

〔表43〕



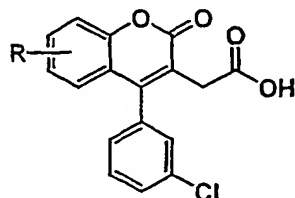
参考例B 番号	R ¹	R ²	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
311	3-Cl	3, 5-(CF ₃) ₂	72	236-237 (THF-AcOEt)
312	3-Cl	2, 5-(CF ₃) ₂	64	242-244 (THF-AcOEt)
313	3, 5-(Me) ₂	2-Me, 4-Cl	64	275-276 (THF)
314	3-Cl	2, 3, 5-(Me) ₃ , 4-OH	49	150-151 (THF-AcOEt)
315	3, 4-(Me) ₂	2, 3, 5-(Me) ₃ , 4-OH	70	173-176 (THF-AcOEt)
316	3, 5-(Me) ₂	2, 3, 5-(Me) ₃ , 4-OH	73	248 (decomp.) (THF-IPE)

10

参考例A 88～93

参考例A 13と同様にして〔表44〕の化合物を得た。

〔表44〕



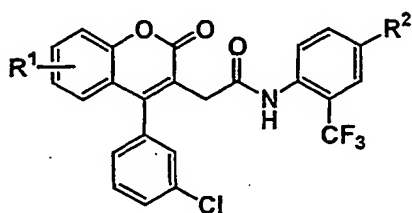
参考例A番号	R	収率(%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
88	7-Cl	83	178-181 (AcOEt-IPE)
89	6-OMe, 7-Cl	86	226-229 (AcOH-H ₂ O)
90	6,7-Me ₂	90	213-215 (AcOH)
91	6-Cl, 7-Me	85	218-220 (AcOH)
92	6,7-Cl ₂	79	231-233 (AcOH)

93 6,7-F₂ 80 199-201 (AcOH)

参考例B 3 1 7 ~ 3 2 8

参考例B 1 5と同様にして〔表 4 5〕の化合物を得た。

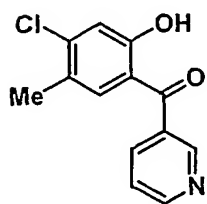
〔表 4 5〕



参考例B番号	R ¹	R ²	収率(%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
317	7-Cl	Cl	70	160-164 (AcOEt-hexane)
318	7-Cl	F	61	170-175 (AcOEt-hexane)
319	6-OMe, 7-Cl	Cl	78	209-211 (AcOEt-hexane)
320	6-OMe, 7-Cl	F	78	202-206 (AcOEt-hexane)
321	6,7-Me ₂	Cl	76	206-208 (AcOEt-hexane)
322	6,7-Me ₂	F	76	200-202 (AcOEt-hexane)
323	6-Cl, 7-Me	Cl	82	222-225 (AcOEt-hexane)
324	6-Cl, 7-Me	F	85	196-199 (AcOEt-hexane)
325	6,7-Cl ₂	Cl	82	213-215 (AcOEt-hexane)
326	6,7-Cl ₂	F	87	222-224 (AcOEt-hexane)
327	6,7-F ₂	Cl	85	192-194 (AcOEt-hexane)
328	6,7-F ₂	F	70	176-178 (AcOEt-hexane)

参考例A 9 4

(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)(ピリジン-3-イル)メタノン



3-ピリジンカルボアルデヒド (2.2 g) のTHF溶液 (50 ml) に、1-ブromo-4-クロロ-2-メトキシ-5-メチルベンゼン (5.0 g)、マグネシウム (0.8 g) より調整したGrignard試薬のTHF溶液 (50 ml) を0°Cで滴下し、1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水洗後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣は精製すること

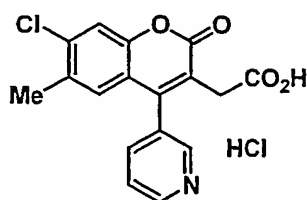
なく次の工程に用い、トルエン (150 ml)、二酸化マンガ (15 g) を加えて Deen-Stark を用いて脱水しながら1時間還流加熱した。反応終了後、反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に塩化メチレン (50 ml)、1N BBr₃/塩化メチレン (60 ml) 溶液を加えて室温で1晩攪拌した。

5 反応終了後、水を加え、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を水洗後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム (展開溶媒: 酢酸エチル) にて精製して表題化合物を油状物 (2.4g) とし得た。

10 NMR (CDCl₃) δ : 2.28 (3H, s), 7.14 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J = 8 Hz, 4 Hz), 8.00 (1H, m), 8.84 (1H, dd, J=4Hz, 2H), 8.90 (1H, d, J=2 Hz), 11.75 (1H, s)。

参考例A 9 5

15 (7-クロロ-6-メチル-2-オキソ-4-ピリジン-3-イル-2H-クロメン-3-イル)酢酸・塩酸塩の合成

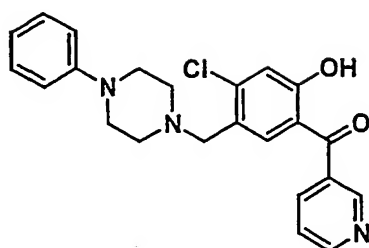


参考例A 1 3と同様にして表題化合物 (収率: 67%) を得た。融点: 279-281°C (メタノール)。

20

参考例A 9 6

[4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル](ピリジン-3-イル)メタノンの合成



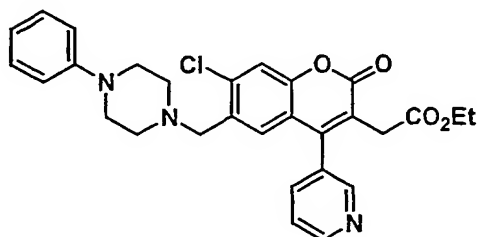
参考例A 9 3と同様にして表題化合物（収率：6 3 %）を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.65 (4H, t, J = 5 Hz), 3.14 (4H, t, J = 5 Hz), 3.59 (2H, s), 6.80-9.00 (12H, m)。

5

参考例A 9 7

[7-クロロ-2-オキソ-6-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]-4-ピリジン-3-イル-2H-クロメン-3-イル]酢酸エチルの合成

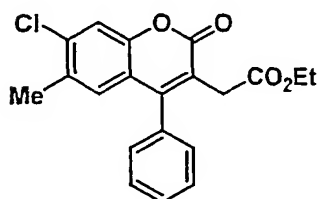


10 参考例A 2 1と同様にして表題化合物（収率：2 2 %）を得た。融点：153-157℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）。

参考例A 9 8

[7-クロロ-6-メチル-2-オキソ]-4-ピリジン-3-イル-2H-クロメン-3-イル]酢酸エチルの合成（参考例A 2 1の化合物の別途合成法）

15



（4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル）（フェニル）メタノン（130 g）をアセトニトリル（325 ml）に懸濁し、室温でDBU（217 g）を加えた。約40℃に加

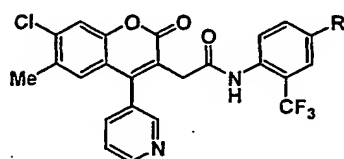
熱し、反応温度を40～45℃に保ちながらエチルコハク酸クロリド (147 g) のアセトニトリル (234 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後、40～45℃で30分攪拌した。水を加え、40℃で30分攪拌し、室温まで冷却しさらに氷冷下内温0～5℃で1時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、冷 $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}=3:2$ で洗浄して表題化合物を微茶白色結晶 (140 g : 収率74%) として得た。

NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7$ Hz), 2.28 (2H, s), 3.36 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J=7$ Hz), 6.84 (1H, s), 7.20-7.35 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.45-7.60 (3H, m)。

10 参考例 B 3 2 9 ～ 3 3 0

参考例 B 1 5 と同様にして [表 4 6] の化合物を得た。

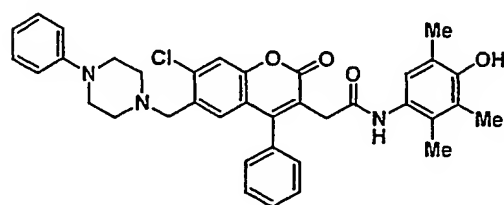
[表 4 6]



参考例 B 番号	R	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
329	Cl	64	212-215 (THF-AcOEt)
330	F	53	213-215 (THF-AcOEt)

15 参考例 B 3 3 1

2-[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-2H-クロメン-3-イル]-N-(4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルフェニル)アセトアミドの合成



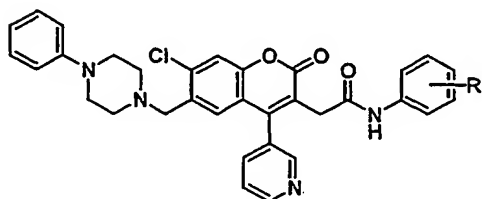
2-[7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-2H-クロメン-3-イル]-N-(4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチルフェニル)酢酸 (200 mg) のDMF (2 ml) 溶液に、4-アミノ-2,3,6-トリメチルフェノール (68 mg) 、

1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (118 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (83 mg) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え生じた沈殿を濾取した。得られた粗結晶をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、さらに酢酸エチルから再結晶して、表題化合物を無色結晶 (84 mg、収率 33%) として得た。融点: 193°C (decomp.)。

参考例 B 3 3 2 ~ 3 3 3

参考例 B 3 3 1 と同様にして [表 4 7] の化合物を得た。

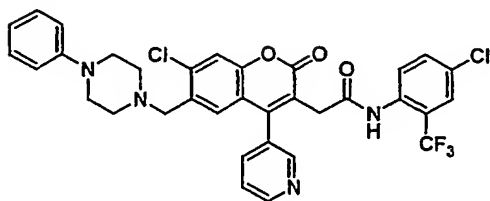
[表 4 7]



参考例 B 番号	R	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
332	2-Me, 4-Cl	20	290-292 (AcOEt-IPE)
333	2, 3, 5-(Me) ₃ , 4-OH	36	242-246 (AcOEt-IPE)

参考例 B 3 3 4

2-[7-クロロ-2-オキソ-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-4-(3-ピリジニル)-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成

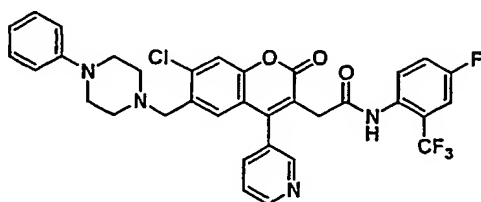


7-クロロ-2-オキソ-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-4-(3-ピリジニル)-2H-クロメン-3-イル]酢酸エチル (500 mg, 0.97 mmol) のエタノール (10 ml) 懸濁液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加え、70°C で 1 時間加熱攪拌した。放冷後、1 規定塩酸 (3 ml) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中

性に調整した。溶媒を減圧下留去し、残渣をトルエンと共沸し水分を除去した。得られた黄色粉末(350 mg)にTHF(5 ml), DMF(1 drop), 塩化チオニル(0.22 ml)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣にTHF(15 ml), 2-アミノ-5-クロロベンゾトリフルオリド(0.38 ml, 2.1 mmol)を加えて、80℃
 5 で15時間攪拌した。放冷後塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1)にて精製し、さらに酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物を無色結晶(102 mg、収率
 10 21%)として得た。融点: 214-216 °C。

参考例B 3 3 5

2-[7-クロロ-2-オキシ-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-4-(3-ピリジニル)-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミドの合成
 15

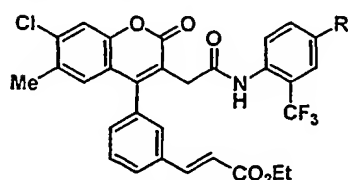


参考例B 3 3 4と同様にして表題化合物(収率 21%)を得た。融点: 202-205 °C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)。

参考例B 3 3 6から3 3 7

参考例B 3 0 8と同様にして〔表 4 8〕の化合物を得た。

〔表 4 8〕



参考例B番号	R	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
336	Cl	64	118 (decomp.) (AcOEt)

337

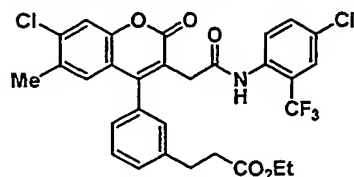
F

39

193-196 (AcOEt)

参考例 B 3 3 8

3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロピオン酸エチルの合成

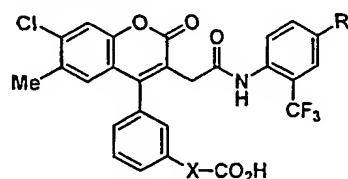


(2E)-3-[3-[7-クロロ-3-(2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキソエチル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸エチル (138 mg) のエタノール (5 ml)、THF (2 ml) の混合溶液にラネーニッケル (約100 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。セライトを用いて触媒を除去した後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=2:1) にて精製し、酢酸エチルから再結晶して表題化合物を無色結晶 (131 mg、収率 95%) として得た。融点: 116°C (decomp.)。

参考例 B 3 3 9 から 3 4 0

参考例 B 3 0 9 と同様にして [表 4 9] の化合物を得た。

[表 4 9]



参考例 B 番号	R	X	収率 (%)	融点 (°C) (再結晶溶媒)
339	F	CH=CH	80	260-262 (AcOEt)
340	Cl	CH ₂ -CH ₂	89	170-172 (AcOEt)

実施例 1

参考例 B 7 5 の化合物

0.2 g

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	1. 8 g
合計	2. 0 g

- 5 参考例B 7 5の化合物 (0.2g) を塩化メチレン (24mL) およびエタノール (16mL) に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-50、信越化学工業社製、1.8g) を加えて溶解し、スプレードライヤ (ヤマト科学社製) を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例B 7 5の化合物の固体分散物 (1.4g) を得た。

実施例 2

10 参考例B 7 5の化合物	0. 2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	1. 6 g
乳糖	0. 2 g
合計	2. 0 g

- 15 参考例B 7 5の化合物 (0.2g) を塩化メチレン (24mL) およびエタノール (16mL) に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-50、信越化学工業社製、1.6g) を加えて溶解した。この溶液に乳糖 (0.2g) を加えて均一に懸濁し、次いでスプレードライヤ (ヤマト科学社製) を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例B 7 5の化合物の固体分散物 (1.4g) を得た。

20

実施例 3

参考例B 7 5の化合物	0. 4 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	1. 4 g
乳糖	0. 2 g
25 合計	2. 0 g

- 参考例B 7 5の化合物 (0.4g) を塩化メチレン (24mL) およびエタノール (16mL) に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-50、信越化学工業社製、1.4g) を加えて溶解した。この溶液に乳糖 (0.2g) を加えて均一に懸濁し、次いでスプレードライヤ (ヤマト科学社製) を

用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例B 7 5の化合物の固体分散物 (1.4g) を得た。

実施例 4

- | | | |
|---|------------------------|--------|
| 5 | 参考例B 7 5の化合物 | 0. 6 g |
| | ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート | 1. 2 g |
| | 乳糖 | 0. 2 g |
| | 合計 | 2. 0 g |
- 参考例B 7 5の化合物 (0.6g) を塩化メチレン (24mL) およびエタノール (16mL) に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-50、信越化学工業社製、1.2g) を加えて溶解した。この溶液に乳糖 (0.2g) を加えて均一に懸濁し、次いでスプレードライヤ (ヤマト科学社製) を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例B 7 5の化合物の固体分散物 (1.4g) を得た。

15

実施例 5

- | | | |
|--|--------------|--------|
| | 参考例B 7 5の化合物 | 0. 2 g |
| | オイドラギット | 1. 8 g |
| | 合計 | 2. 0 g |
- 参考例B 7 5の化合物 (0.2g) を塩化メチレン (24mL) およびエタノール (16mL) に溶解し、これにオイドラギット (L-100-55、ローム社製、1.8g) を加えて溶解し、スプレードライヤ (ヤマト科学社製) を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例B 7 5の化合物の固体分散物 (1.4g) を得た。

25

実施例 6

- | | | |
|--|--------------|--------|
| | 参考例B 7 5の化合物 | 0. 2 g |
| | オイドラギット | 1. 6 g |
| | 乳糖 | 0. 2 g |

合計

2. 0 g

参考例B 7 5の化合物 (0.2g) を塩化メチレン (24mL) およびエタノール (16mL) に溶解し、これにオイドラギット (L-100-55、ローム社製、1.6g) を加えて溶解した。この溶液に乳糖 (0.2g) を加えて均一に懸濁し、次いでスプレードライヤ (ヤマト科学社製) を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例B 7 5の化合物の固体分散物 (1.4g) を得た。

実施例7

参考例B 7 5の化合物

0. 4 g

オイドラギット

1. 4 g

乳糖

0. 2 g

合計

2. 0 g

参考例B 7 5の化合物 (0.4g) を塩化メチレン (24mL) およびエタノール (16mL) に溶解し、これにオイドラギット (L-100-55、ローム社製、1.4g) を加えて溶解した。この溶液に乳糖 (0.2g) を加えて均一に懸濁し、次いでスプレードライヤ (ヤマト科学社製) を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例B 7 5の化合物の固体分散物 (1.4g) を得た。

実施例8

参考例B 7 5の化合物

0. 6 g

オイドラギット

1. 2 g

乳糖

0. 2 g

合計

2. 0 g

参考例B 7 5の化合物 (0.6g) を塩化メチレン (24mL) およびエタノール (16mL) に溶解し、これにオイドラギット (L-100-55、ローム社製、1.2g) を加えて溶解した。この溶液に乳糖 (0.2g) を加えて均一に懸濁し、次いでスプレードライヤ (ヤマト科学社製) を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例B 7 5の化合物の固体分散物 (1.4g) を得た。

試験例 1 溶解度測定試験

(1) 試験試料

(A) 実施例 2 の固体分散体。

(B) 対照として参考例 B 7 5 の化合物それ自体の結晶。

(2) 試験法

常法に従い、参考例 B 7 5 の化合物の第十三改正日本薬局法第 2 液 (pH 6. 8) における溶解度を測定した。即ち、遠沈管に第十三改正日本薬局法第 2 液 (pH 6. 8) 1 0 mL 入れ、これに上記の試験試料 (参考例 B 7 5 の化合物を 2 0 m g 含有する) を添加し、室温で振とうした。振とうを続けて 3 時間後に、ポアサイズ 0. 4 5 μ m のメンブランフィルターでろ過した。濾液中の参考例 B 7 5 の化合物の溶解量を H P L C で測定した。

(3) 試験結果

[表 5 0]

試験試料	溶解度 (μ g / mL)
A	2 2 1
B	0. 0 0

試験例 2 溶出試験

(1) 試験試料

(A) 対照として参考例 B 7 5 の化合物それ自体の結晶。

(B) 実施例 2 の固体分散体。

(C) 実施例 3 の固体分散体。

(D) 実施例 7 の固体分散体。

(E) 実施例 8 の固体分散体。

(2) 試験法

試験液として第十三改正日本薬局法の溶出試験第 2 法 (パドル法) に従って第十三改正日本薬局法第 2 液 5 0 0 mL を使用して 1 0 0 m g に対して試験を行ない、1 0 0 r p m での各溶出試験開始からの一定時間後の溶出液を測定した。

(3) 試験結果

参考例 B 7 5 の化合物の固体分散体の溶出率を下記の表 5 1 に示す。

〔表 5 1〕

試験試料	溶出率 (%)			
	5分間	10分間	30分間	120分間
A	0	0	0	0
B	79.9	84.4	90.7	97.1
C	59.7	64.5	73.2	79.2
D	88.5	89.5	94.3	97.8
E	68.0	77.0	84.0	82.0

試験例 3 バイオアベラビリティ試験

(1) 試験試料

5 (A) 対照として参考例 7 5 B の化合物それ自体の結晶。

(B) 実施例 2 の固体分散体。

(C) 実施例 3 の固体分散体。

(D) 実施例 4 の固体分散体。

(E) 実施例 5 の固体分散体。

10 (F) 実施例 8 の固体分散体。

(2) 試験法

参考例 B 7 5 の化合物の固体分散体を含む上記試料 (10mg/kg) を自由摂食させた生後 9 週令の IGS/SD 雄性ラットに経口投与した。参考例 7 5 B の化合物の血漿中濃度を高性能液体クロマトグラフィーにより、投与後、1、2、4、8、24 時間後に測定した。

(3) 試験結果

参考例 B 7 5 の化合物の固体分散体および結晶の血漿中濃度を下記の表 5 2 に示す。

〔表 5 2〕

試験試料	血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)				
	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間
A	0.038	0.066	0.087	0.067	0.000
B	1.069	1.083	0.538	0.141	0.020
C	0.658	0.824	0.449	0.197	0.000
D	0.769	1.017	0.407	0.091	0.000
E	0.424	0.724	0.401	0.230	0.000
F	0.579	0.614	0.354	0.173	0.000

実施例 9

参考例 B 5 3 の化合物	0. 2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	1. 6 g
乳糖	0. 2 g
合計	2. 0 g

参考例 B 5 3 の化合物 (0. 2g) を塩化メチレン (24mL) およびエタノール (16mL) に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-50、信越化学工業社製、1. 6g) を加えて溶解した。この溶液に乳糖 (0. 2g) を加えて均一に懸濁し、次いでスプレードライヤ (ヤマト科学社製) を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例 B 5 3 の化合物の固体分散物 (1. 4g) を得た。

実施例 10

参考例 B 5 3 の化合物	1. 5 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	3. 15 g
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール	0. 25 g
ラウリル硫酸ナトリウム	0. 1 g
合計	5. 0 g

参考例 B 5 3 の化合物 (1. 5g) を塩化メチレン (60mL) およびエタノール (40mL) に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-50、信越化学工業社製、3. 15g) とポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール (PEP-101、フロイント産業社製、0. 25g) およびラウリル硫酸ナトリウム (和光純薬社製、0. 1 g) を加えて溶解した。次いでスプレードライヤ (ヤマト科学社製) を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例 B 5 3 の化合物の固体分散物 (3. 0g) を得た。

実施例 11

参考例 B 5 3 の化合物	1. 5 g
----------------	--------

オイドラギット	3. 1 5 g
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール	0. 2 5 g
ラウリル硫酸ナトリウム	0. 1 g
合計	5. 0 g

- 5 参考例B 5 3の化合物 (1.5g) を塩化メチレン (60mL) およびエタノール (40mL) に溶解し、これにオイドラギット (L-100-55、ローム社製、3.15g) とポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール (PEP-101、フロイント産業社製、0.25g) およびラウリル硫酸ナトリウム (和光純薬社製、0.1 g) を加えて溶解した。次いでスプレードライヤ (ヤマト科学社製) を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例B 5 3の化合物の固体分散物 (3.0g) を得た。

試験例4 バイオアベラビリティ試験

(1) 試験試料

- 15 (A) 対照として参考例B 5 3の化合物それ自体の結晶。
(B) 実施例9の固体分散体。
(C) 実施例10の固体分散体。
(D) 実施例11の固体分散体。

(2) 試験法

- 20 参考例B 5 3の化合物の固体分散体を含む上記試料 (10mg/kg) を自由摂食させた生後9週令のIGS/SD雄性ラットに経口投与した。参考例B 5 3の化合物の血漿中濃度を高性能液体クロマトグラフィーにより、投与後、1、2、4、8、24時間後に測定した。

(3) 試験結果

- 25 参考例B 5 3の化合物の固体分散体および結晶の血漿中濃度を下記の表5 3に示す。

[表 5 3]

試験試料	血漿中濃度 (μ g/mL)				
	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間
A	0.110	0.142	0.090	0.087	0.000

B	0.530	1.015	0.762	0.385	0.000
C	0.509	0.685	0.591	0.305	0.000
D	0.758	0.698	0.374	0.152	0.000

実施例 1 2

参考例 B 2 9 2 の化合物 0. 2 g

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 1. 6 g

5 乳糖 0. 2 g

合計 2. 0 g

参考例 B 2 9 2 の化合物 (0. 2g) を塩化メチレン (24mL) およびエタノール (16mL) に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-55、信越化学工業社製、1. 6g) を加えて溶解した。この溶液に乳糖 (0. 2g) を加えて均一に懸濁し、次いでスプレードライヤ (ヤマト科学社製) を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例 B 2 9 2 の化合物の固体分散物 (1. 4g) を得た。

実施例 1 3

15 参考例 B 3 2 3 の化合物 0. 2 g

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 1. 6 g

乳糖 0. 2 g

合計 2. 0 g

参考例 B 3 2 3 の化合物 (0. 2g) を塩化メチレン (24mL) およびエタノール (16mL) に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-55、信越化学工業社製、1. 6g) を加えて溶解した。この溶液に乳糖 (0. 2g) を加えて均一に懸濁し、次いでスプレードライヤ (ヤマト科学社製) を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例 B 3 2 3 の化合物の固体分散物 (1. 4g) を得た。

25

実施例 1 4

参考例 B 3 2 1 の化合物 0. 2 g

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	1. 6 g
乳糖	0. 2 g
合計	2. 0 g

参考例B 3 2 1の化合物 (0.2g) を塩化メチレン (24mL) およびエタノール (16mL) に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-55、信越化学工業社製、1.6g) を加えて溶解した。この溶液に乳糖 (0.2g) を加えて均一に懸濁し、次いでスプレードライヤ (ヤマト科学社製) を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例B 3 2 1の化合物の固体分散物 (1.4g) を得た。

実施例 1 5

参考例B 3 0 5の化合物	0. 2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	1. 6 g
乳糖	0. 2 g
合計	2. 0 g

参考例B 3 0 5の化合物 (0.2g) を塩化メチレン (24mL) およびエタノール (16mL) に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-55、信越化学工業社製、1.6g) を加えて溶解した。この溶液に乳糖 (0.2g) を加えて均一に懸濁し、次いでスプレードライヤ (ヤマト科学社製) を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例B 3 0 5の化合物の固体分散物 (1.4g) を得た。

実施例 1 6

参考例B 2 9 9の化合物	0. 2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	1. 6 g
乳糖	0. 2 g
合計	2. 0 g

参考例B 2 9 9の化合物 (0.2g) を塩化メチレン (24mL) およびエタノール (16mL) に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート

(HP-55、信越化学工業社製、1.6g)を加えて溶解した。この溶液に乳糖(0.2g)を加えて均一に懸濁し、次いでスプレードライヤ(ヤマト科学社製)を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例B 2 9 9の化合物の固体分散物(1.4g)を得た。

5

実施例 1 7

参考例B 3 3 6の化合物	0. 2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	1. 6 g
乳糖	0. 2 g
合計	2. 0 g

10

参考例B 3 3 6の化合物(0.2g)を塩化メチレン(24mL)およびエタノール(16mL)に溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HP-55、信越化学工業社製、1.6g)を加えて溶解した。この溶液に乳糖(0.2g)を加えて均一に懸濁し、次いでスプレードライヤ(ヤマト科学社製)を用いて有機溶媒を溜去した。生成物を真空乾燥機で減圧下に14時間乾燥して、参考例B 3 3 6の化合物の固体分散物(1.4g)を得た。

15

試験例 5 バイオアベラビリティ試験

(1) 試験試料

(A) 対照として参考例B 2 9 2の化合物それ自体の結晶。

(B) 実施例1 2の固体分散体。

(C) 対照として参考例B 3 2 3の化合物それ自体の結晶。

(D) 実施例1 3の固体分散体。

(E) 対照として参考例B 3 2 1の化合物それ自体の結晶。

(F) 実施例1 4の固体分散体。

(2) 試験法

参考例B 2 9 2、参考例B 3 2 3および参考例B 3 2 1の化合物の固体分散体を含む上記試料(10mg/kg)を自由摂食させた生後9週令のIGS/SD雄性ラットに経口投与した。参考例B 2 9 2、参考例B 3 2 3および参考例B 3 2 1の化合物の

25

血漿中濃度を高性能液体クロマトグラフィーにより、投与後、1、2、4、8、24時間後に測定した。

(3) 試験結果

参考例B 2 9 2、参考例B 3 2 3および参考例B 3 2 1の化合物の固体分散体および結晶の血漿中濃度を下記の表5 4に示す。

[表 5 4]

試験試料	血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)				
	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間
A	0.000	0.000	0.000	0.017	0.000
B	0.712	0.821	0.682	0.375	0.028
C	0.014	0.000	0.060	0.008	0.016
D	0.455	0.316	0.081	0.020	0.108
E	0.000	0.000	0.000	0.000	0.031
F	0.421	0.383	0.173	0.062	0.016

実施例 1 8

- | | |
|------------------------|-------------|
| (1) 実施例 1 の固体分散体 | 5 0 m g |
| (2) ラクトース | 3 4 m g |
| (3) トウモロコシ澱粉 | 1 0 . 6 m g |
| (4) トウモロコシ澱粉 (のり状) | 5 m g |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 0 . 4 m g |
| (6) カルボキシメチルセルロースカルシウム | 2 0 m g |
| 計 | 1 2 0 m g |

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得る。

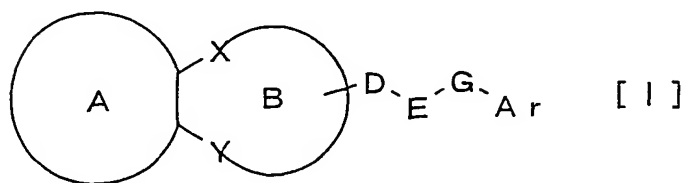
実施例 1 の固体分散体に代えて、実施例 2 ~ 1 7 の固体分散体をそれぞれ用いて、錠剤を得ることができる。

産業上の利用の可能性

本発明の固体分散体は、水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク退縮物質の溶解性、経口吸収性または (および) 血液中への吸収性が著しく改善されている。

請求の範囲

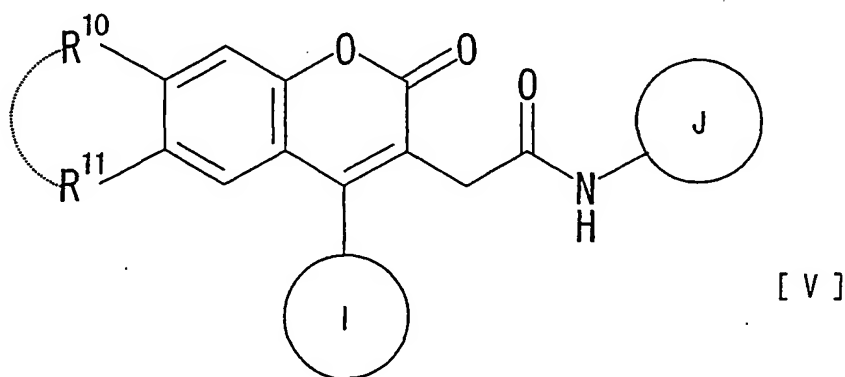
1. 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク退縮物質を含有してなる、該リピド・リッチ・ブランク退縮物質の水溶解性が改善された医薬組成物。
- 5 2. 固体分散体である請求項1記載の組成物。
3. 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク退縮物質および親水性重合体を含有する請求項1または2記載の組成物。
4. リピド・リッチ・ブランク退縮物質が非晶形である請求項1または2記載の組成物。
- 10 5. 親水性重合体がセルロース誘導体、ポリアルケニルピロリドン、ポリアルキレングリコールまたはメタアクリル酸コポリマーである請求項3記載の組成物。
6. 親水性重合体が腸溶性重合体である請求項3記載の組成物。
7. 親水性重合体がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートである請求項3記載の組成物。
- 15 8. 親水性重合体がメタアクリル酸とアクリル酸エチルの共重合体またはメタアクリル酸とメタアクリル酸メチルの共重合体である請求項3記載の組成物。
9. さらに乳糖を含む請求項1記載の組成物。
10. 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク退縮物質が、25℃で水に対する溶解度が10mg/mL未満のリピド・リッチ・ブランク退縮物質である請求項1記載の組成物。
- 20 11. 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク退縮物質が、式〔I〕



〔式中、A環は置換基を有していてもよい環式炭化水素または置換基を有していてもよい複素環を；B環は5員または6員の同素または複素環を；XおよびYは、それぞれ $-NR^1-$ （ R^1 は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヒドロキシル基または置換基を有していてもよいアミノ

基を示す)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-C(R^2)R^{2a}-$ (R^2 および R^{2a} はそれぞれ水素原子、ヒドロキシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、 $-N=$ または $=CR^3-$ (R^3 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヒドロキシル基または置換基を有していてもよい炭化水素基で置換されていてもよいメルカプト基を示す)を；Dはオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン基、 $-NH-$ または $-CH_2NH-$ を；Eは $-NR^4-$ (R^4 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す、)、 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ (n は0、1または2を示す)または $-CONR^5-$ (R^5 は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または C_{1-3} アルキレン基を；Arは置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、DはB環の構成原子と一緒にになってオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5員ないし7員環を形成してもよく、 R^4 はB環の構成原子と一緒にになってオキシ基またはチオキシ基で置換されていてもよい5員ないし7員環を形成してもよく、B環は $-D-E-G-Ar$ 以外にさらに置換基を有していてもよい。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグである請求項1記載の組成物。

1.2. 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・ブランク退縮物質が、式[V]



[式中、 R^{10} および R^{11} はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基または置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基で置換されていてもよいヒドロキシル基を、または一緒になって隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環状炭化水素またはオキシ化されていてもよいジ

ヒドロフラン環を形成していてもよく、I環は置換基を有していてもよいベンゼン環または置換基を有していてもよいピリジン環を、J環は置換基を有していてもよいベンゼン環またはピリジン環を示す。)で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグである請求項1記載の組成物。

- 5 13. 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク収縮物質が(i) 2-[6-クロロ-2-オキソ-4-(2-メチルフェニル)-2H-クロメン-3-イル]-N-(2,6-ジメトキシフェニル)アセトアミド、(ii) N-(2,6-ジメトキシフェニル)-N'-[3-(2-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-インデノ[5,6-b]フラン-2-イル]尿素、(iii) N-(4-クロロ-2-トリフルオロメチルフェニル)-2-(2-オキソ-4-フェニル-2,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g]クロメン-3-イル)アセトアミド、
- 10 (iv) 2-{7-クロロ-2-オキソ-4-フェニル-6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-2H-クロメン-3-イル}-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、(v) 2-[7-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、
- 15 (vi) 2-[7-クロロ-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、(vii) 2-(7-クロロ-6-フルオロ-2-オキソ-4-フェニル-2H-クロメン-3-イル)-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、(viii)
- 20 (2E)-3-[3-[7-クロロ-3-[2-[[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸メチル、(ix) 2-[4-(3-クロロフェニル)-6,7-ジメチル-2-オキソ-2H-クロメン-3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、(x) 2-[6-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-7-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-
- 25 3-イル]-N-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド、(xi) (2E)-3-[3-[7-クロロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-6-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸エチル、(xii) (2E)-3-[3-[7-クロロ-3-[2-[[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチル]-6-メチル-2-オキソ-2H-クロ

メン-4-イル]フェニル]-2-プロペン酸もしくはその塩またはそのプロドラッグである請求項1記載の組成物。

14. 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質と親水性重合体との重量比が1:1~1:20である請求項3記載の組成物。

5 15. 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質と親水性重合体との重量比が1:3~1:5である請求項3記載の組成物。

16. リピド・リッチ・プラーク退縮剤である請求項1記載の組成物。

17. 急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、不安定狭心症または末梢動脈閉塞症の予防・治療剤である請求項1記載の組成物。

10 18. 水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質および親水性重合体を含む有機溶媒の懸濁液または溶液から有機溶媒を除去することを特徴とする水難溶性ないし不溶性のリピド・リッチ・プラーク退縮物質および親水性重合体を含む固体分散体の製造法。

19. 請求項2記載の固体分散体を含む医療製剤。

==

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP01/10829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(See extra sheet.)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
(See extra sheet.)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO, 98/01122, A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 15 January, 1998 (15.01.98), Abstract; claims; page 1, lines 21 to 24; page 6, 1st to 14th lines from the bottom; page 9, line 21 to page 10, line 5 & AU 9733583 A1	1-10, 14-19 11-13
X Y A	WO, 95/14463, A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 June, 1995 (01.06.95), Full text & AU 9510766 A1 & JP 7-196483 A	1, 2 11-13 3-10, 14-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
05 March, 2002 (05.03.02)Date of mailing of the international search report
19 March, 2002 (19.03.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP01/10829

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 585913, A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 09 March, 1994 (09.03.94), Claims; abstract; page 55, lines 38 to 49 & EP 585913 A3 & EP 585913 B1 & US 5700810 A & JP 7-010844 A & NO 9303133 A & NO 179904 B & NO 179904 C & US 5482967 A & AT 161530 E & CA 2105518 A & AU 9346132 A1 & AU 667739 B2 & FI 9303857 A & HU 67284 A2 & CN 1090274 A	1-9
X	JP, 6-263736, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 20 September, 1994 (20.09.94), Abstract; Claims; Par. No. [0042] (Family: none)	1-6, 9-11, 14-19
X	EP, 613894, A1 (Nihon Nohyaku Co., Ltd.), 07 September, 1994 (07.09.94), Claims; abstract; page 45, lines 13 to the last & EP 613894 B1 & US 5464863 A & US 36832 E & JP 6-340647 A & JP 3143766 B2 & CA 2116286 A & AU 9456364 A1 & AU 679021 B2 & AT 179706 E & ES 2133430 T3 & CN 1100417 A & CN 1051311 B	1-6, 9-11, 14-19
X	JP, 8-295667, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 November, 1996 (12.11.96), Abstract; claims; Par. No. [0129] (Family: none)	1-6, 9-11, 14-19
X	EP, 602598, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 22 June, 1994 (22.06.94), Claims; abstract; page 15, lines 14 to 26 & US 5492929 A & US 5929107 A & JP 7-149722 A & FI 9305654 A & NO 9304633 A & CA 2111596 A & AU 9352458 A1 & AU 668241 B2 & CN 1095718 A & HU 67674 A2	1-6, 9-11, 14-19
X	US, 5362878, A (Pfizer Inc.), 08 November, 1994 (08.11.94), Claims; abstract; column 16, line 67 to column 17, line 28 & US 5656634 A & ES 2076865 B1 & ES 2076865 A1	1-6, 10, 14-19
X	US, 5596001, A (Pfizer Inc.), 21 January, 1997 (21.01.97), Claims; abstract; column 14, lines 31 to 59 (Family: none)	1-6, 10, 14-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP01/10829

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 99/33825, A (Merck Patent GmbH), 08 July, 1999 (08.07.99), Claims; abstract; page 18, lines 4 to 27 & EP 1040109 A1 & US 6339097 B1 & FR 2772761 A1 & FR 2772761 B1 & JP 2001-527073 A & AU 9922709 A1 & BR 9813712 A & ZA 9811795 A & NO 2000003290 A	1-6, 9-11, 14-19
X	EP, 842661, A2 (Pfizer Ltd.), 20 May, 1998 (20.05.98), Claims; abstract; page 9, lines 37 to 47 & EP 842661 A3 & US 6034102 A & JP 10-147527 A & AT 202702 E & ES 2158452 T3 & ZA 9710292 A & AU 9745237 A1 & AU 740378 B2	1-5, 9, 10, 14-19
X	EP, 843999, A1 (Pfizer Ltd.), 27 May, 1998 (27.05.98), Claims; abstract; page 5, lines 34 to 44 & US 6069175 A & US 6124346 A & JP 10-147522 A & AU 9745185 A1 & AU 735617 B2 & ZA 9710295 A	1-5, 9, 10, 14-19
X	EP, 842659, A1 (Pfizer Ltd.), 20 May, 1998 (20.05.98), Claims; abstract; page 6, line 49 to page 7, line 1 & US 6114395 A & JP 10-147519 A & AU 9745188 A1 & ZA 9710294 A	1-5, 9, 10, 14-19
X	JP, 10-306078, A (Mitsubishi Chemical Corp.), 17 November, 1998 (17.11.98), Abstract; claims; Par. No. [0112] (Family: none)	1-5, 9, 10, 14-19
PX	WO, 02/06264, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 24 January, 2002 (24.01.02), (Family: none)	1-19

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61K45/08, 9/16, 47/38, 47/32, 31/366, 31/37, 31/4433,
31/5377, 31/453, 31/496, 31/506, 31/437, 31/423, A61P43/00,
9/10, 9/04, 9/08//C07D311/78, 311/18, 405/12, 513/04,
413/12, 405/04, 493/04
(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ A61K45/08, 9/16, 47/38, 47/32, 31/366, 31/37, 31/4433,
31/5377, 31/453, 31/496, 31/506, 31/437, 31/423, A61P43/00,
9/10, 9/04, 9/08//C07D311/78, 311/18, 405/12, 513/04,
413/12, 405/04, 493/04
Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K45/08, 9/16, 47/38, 47/32, 31/366, 31/37, 31/4433, 31/5377, 31/453, 31/496, 31/506, 31/437, 31/423, A61P43/00, 9/10, 9/04, 9/08 // C07D311/78, 311/18, 405/12, 513/04, 413/12, 405/04, 493/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ A61K45/08, 9/16, 47/38, 47/32, 31/366, 31/37, 31/4433, 31/5377, 31/453, 31/496, 31/506, 31/437, 31/423, A61P43/00, 9/10, 9/04, 9/08 // C07D311/78, 311/18, 405/12, 513/04, 413/12, 405/04, 493/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 98/01122 A1 (協和醗酵工業株式会社) 1998.01.15 Abstract, 請求の範囲, 第1ペーヅ 第21-24行, 第6ペーヅ 下から1-14行, 第9ペーヅ 第21行-第10ペーヅ 第5行 & AU 9733583 A1	1-10, 14-19 11-13
X Y A	WO 95/14463 A1 (大正製薬株式会社) 1995.06.01 文献全体 & AU 9510766 A1 & JP 7-196483 A	1, 2 11-13 3-10, 14-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.03.02

国際調査報告の発送日

19.03.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

速 下 告



4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 585913 A2(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1994.03.09 Claims, Abstract, 第55 ^へ -ジ 第38-49行 & EP 585913 A3 & EP 585913 B1 & US 5700810 A & JP 7-010844 A & NO 9303133 A & NO 179904 B & NO 179904 C & US 5482967 A & AT 161530 E & CA 2105518 A & AU 9346132 A1 & AU 667739 B2 & FI 9303857 A & HU 67284 A2 & CN 1090274 A	1-19
X	JP 6-263736 A(武田薬品工業株式会社)1994.09.20 【要約】、【特許請求の範囲】、【0042】 (ファミリーなし)	1-6, 9-11, 14-19
X	EP 613894 A1(NIHON NOHYAKU CO., LTD.)1994.09.07 Claims, Abstract, 第45 ^へ -ジ 第13-最終行 & EP 613894 B1 & US 5464863 A & US 36832 E & JP 6-340647 A & JP 3143766 B2 & CA 2116286 A & AU 9456364 A1 & AU 679021 B2 & AT 179706 E & ES 2133430 T3 & CN 1100417 A & CN 1051311 B	1-6, 9-11, 14-19
X	JP 8-295667 A(武田薬品工業株式会社)1996.11.12 【要約】、【特許請求の範囲】、【0129】 (ファミリーなし)	1-6, 9-11, 14-19
X	EP 602598 A1(Takeda Chemical Industries, Ltd.)1994.06.22 Claims, Abstract, 第15 ^へ -ジ 第14-26行 & US 5492929 A & US 5929107 A & JP 7-149722 A & FI 9305654 A & NO 9304633 A & CA 2111596 A & AU 9352458 A1 & AU 668241 B2 & CN 1095718 A & HU 67674 A2	1-6, 9-11, 14-19
X	US 5362878 A(Pfizer Inc.)1994.11.08 Claims, Abstract, 第16欄第67行-第17欄28行 & US 5656634 A & ES 2076865 B1 & ES 2076865 A1	1-6, 10, 14-19
X	US 5596001 A(Pfizer Inc.)1997.01.21 Claims, Abstract, 第14欄第31-59行 (ファミリーなし)	1-6, 10, 14-19

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/33825 A1(MERCK PATENT GMBH)1999.07.08 Claims, Abstract, 第18 ^{ページ} -ジ 第4-27行 & EP 1040109 A1 & US 6339097 B1 & FR 2772761 A1 & FR 2772761 B1 & JP 2001-527073 A & AU 9922709 A1 & BR 9813712 A & ZA 9811795 A & NO 2000003290 A	1-6, 9-11, 14-19
X	EP 842661 A2(PFIZER LIMITED)1998.05.20 Claims, Abstract, 第9 ^{ページ} -ジ 第37-47行 & EP 842661 A3 & US 6034102 A & JP 10-147527 A & AT 202702 E & ES 2158452 T3 & ZA 9710292 A & AU 9745237 A1 & AU 740378 B2	1-5, 9, 10, 14-19
X	EP 843999 A1(PFIZER LIMITED)1998.05.27 Claims, Abstract, 第5 ^{ページ} -ジ 第34-44行 & US 6069175 A & US 6124346 A & JP 10-147522 A & AU 9745185 A1 & AU 735617 B2 & ZA 9710295 A	1-5, 9, 10, 14-19
X	EP 842659 A1(PFIZER LIMITED)1998.05.20 Claims, Abstract, 第6 ^{ページ} -ジ 第49-第7 ^{ページ} -ジ 第1行 & US 6114395 A & JP 10-147519 A & AU 9745188 A1 & ZA 9710294 A	1-5, 9, 10, 14-19
X	JP 10-306078 A(三菱化学株式会社)1998.11.17 【要約】、【特許請求の範囲】、【0112】 (ファミリーなし)	1-5, 9, 10, 14-19
PX	WO 02/06264 A1(武田薬品工業株式会社)2002.01.24 (ファミリーなし)	1-19